

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
der Ruhr-Universität Bochum — Marienhospital Herne 1
(Direktor: Professor Dr. med. W. Brinkmann)

Perioperative systemische Antibiotikaprophylaxe in der Kolonchirurgie

Eine vergleichende Untersuchung zwischen einer Ultrakurzzeit-
und einer Langzeitprophylaxe mit Mezlocillin

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

Bernd Murray aus Bochum

~~1984~~

1985

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
der Ruhr-Universität Bochum — Marienhospital Herne 1
(Direktor: Professor Dr. med. W. Brinkmann)

Perioperative systemische Antibiotikaprophylaxe in der Kolonchirurgie

Eine vergleichende Untersuchung zwischen einer Ultrakurzzeit-
und einer Langzeitprophylaxe mit Mezlocillin

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

Bernd Murray aus Bochum

1984

Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.1985

Dekan: Prof. Dr. med. B. Peskar

Referent: Prof. Dr. med. W. Brinkmann

Korreferent: Prof. Dr. med. W. Opferkuch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.1985

A. <u>Einleitung</u>	1
1. <u>Thema und Zwecksetzung</u>	1
2. <u>Abgrenzung</u>	2

B. <u>Begriff und Bedeutung</u>	12
1. <u>Woh. des Begriffs</u>	12
2. <u>Definition</u>	14

Meinem Chef
Herrn Professor Dr. med. W. Brinkmann
zum 60. Geburtstag gewidmet

3. <u>Woh. des Begriffs</u>	14
4. <u>Charakteristika</u>	15
5. <u>Abgrenzung</u>	17
6. <u>Zusammenhang mit anderen Begriffen</u>	18
7. <u>Verbreitung</u>	19
8. <u>Verbreitung</u>	20

C. <u>Begriffliche</u>	24
------------------------	----

D. <u>Definition</u>	26
----------------------	----

E. <u>Zusammenfassung</u>	40
---------------------------	----

F. <u>Tabellarischer Aufbau</u>	50
---------------------------------	----

G. <u>Literaturverzeichnis</u>	50
--------------------------------	----

Danksagung

Lebenslauf

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. <u>Einleitung</u>	1
1. Infektionsprophylaxe	18
2. Zielsetzung	21
B. <u>Material und Methodik</u>	22
1. Wahl des Antibiotikums	22
2. Methodik	25
a) Operationsvorbereitung	26
b) Ileus- und Pneumonieprophylaxe	30
c) Thromboseprophylaxe	30
d) Harnblasenkatheter	30
e) Hautdesinfektion	31
f) Operationsfeldabdeckung	31
g) Operation	31
h) Serumkonzentrations- und Keimbestimmung	32
i) Verlaufsprotokoll	32
k) Verweildauer	33
C. <u>Ergebnisse</u>	34
D. <u>Diskussion</u>	38
E. <u>Zusammenfassung</u>	48
F. <u>Tabellarischer Anhang</u>	50
G. <u>Literaturverzeichnis</u>	58

Danksagung

Lebenslauf

A Einleitung

Rückblickend scheint die Geschichte der antimikrobiellen Therapie und Prophylaxe in der Allgemeinchirurgie eine Serie von voraussehbaren Enttäuschungen zu sein; jedoch immer wieder unterbrochen durch Hoffnungen bei neuen Substanzen und Darreichungsformen, zumal diese stets von Erfolgsberichten begleitet waren. Diese fehlten selbst dann nicht, wenn ein in der Publikation empfohlenes Antibiotikum wegen der schon vorher zu erwartenden Erreger bei genereller Resistenz gar keine Wirksamkeit erwarten ließ (23).

Schon 1949 hat der damalige Ordinarius für Chirurgie an der Universitätsklinik Bonn "von REDWITZ" die hier zutage tretende Problematik im Hinblick auf die zu seiner Zeit noch neuen antimikrobiellen Medikamente angesprochen. Er sagte in seinem Referat auf dem Deutschen Chirurgenkongreß: "Den zum Teil enthusiastischen Berichten über Erfolge stehen andere gegenüber, in denen Erfolge geleugnet werden und auf unangenehme Nebenwirkungen verwiesen wird" (49). Er warnte vor der "Gefahr klinischer Fehlbeurteilungen und Selbstenttäuschungen unter dem Einfluß der mächtigen Suggestion der erfolgreichen chemotherapeutischen Forschung und industriellen Werbung". Weiterhin verlangte er von den Autoren "größte Selbstdisziplin, Sorgfalt und Kritik in der Auswertung ihrer Beobachtungen" und von den Fachzeitschriften strengere Kritik bei der Annahme von Manuskripten.

Trotz dieser deutlichen Mahnungen scheint eine antimikrobielle Prophylaxe weit verbreitet zu sein. Die Bemühungen, die postoperative Infektionsrate in der Chirurgie durch die prophylaktische Gabe von Antibiotika zu senken, reicht mindestens bis in das Jahr 1939 zurück (16).

Oberflächlich betrachtet, scheinen sich die Begriffe "Chirurgie" und "Antibiotika" zu widersprechen. Ein Chirurg handelt nach dem Grundsatz "ubi pus, ibi evacua", d. h. die chirurgische Sanierung der Infektion bleibt alleiniges therapeutisches Prinzip. Die zusätzliche medikamentöse Maßnahme gewinnt nur dann einen gewissen Stellenwert, wenn es sich um äußerst schwierig zu therapierende Infektionen handelt (63).

Die Problemstellung ist hier relativ klar: Neben der Operation bildet eine möglichst gezielte antimikrobielle Chemotherapie eine der Säulen optimaler Therapie bei schwierig zu behandelnden chirurgischen Infektionen. Ein Teil der Antibiotika wird jedoch auch zur alleinigen Infektionsprophylaxe verwendet.

Definitionsgemäß spricht man von einer Antibiotika-prophylaxe dann, wenn verhindert werden soll, daß Bakterien vom Patienten oder dessen Umgebung in üblicherweise sterile Gewebe gelangen; desweiteren, wenn eine Infektion verhindert werden soll, die durch solche Mikroorganismen hervorgerufen werden könnte, die sich bereits in normalerweise sterilen Geweben befinden (63).

Eine Vielzahl klinischer Studien, welche in den letzten Jahren veröffentlicht wurden, beschäftigt sich mit der prae- bzw. perioperativ oder auch über einen längeren Zeitraum postoperativ verabreichten Antibiotikagabe bei Operationen im sog. kontaminierten Wundgebiet (4, 10, 25, 35, 42, 56).

Bei dem Begriff Wundkontamination wird die Definition des NATIONAL RESEARCH COUNCIL (40) zugrunde gelegt, bei der kolorectale Eingriffe stets als kontaminiert gelten.

Nach CRUSE (12) treten septische Komplikationen bei kontaminierten Wunden in etwa 21,5 % der Fälle auf, basierend auf einer prospektiven Studie an 23.649 Wunden. In fast allen bis jetzt publizierten Studien kann nachgewiesen werden, daß es durch eine Antibiotikaprophylaxe zur statistisch signifikanten Senkung der Wundheilungsstörungen gekommen ist.

Ziel einer jeden Antibiotikaprophylaxe ist die Senkung der postoperativen Infektrate.

Nach ROTTER (52) ist das Ziel einer im direkten Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen prophylaktisch, d. h. also zunächst Abwesenheit von Infektionen oder Kontamination angewandten Antibiotika, die Verhinderung der Infektion, die durch Bakterien entsteht, die während der Operation in die Wunde eingebracht worden sind. Das heißt: Eine Infektion durch exogene Kontamination soll verhindert werden und ein normalerweise keimfreier Bezirk des menschlichen Organismus soll vor der Kolonisation mit bakteriellen Erregern bewahrt bleiben.

MILES und BURKE (37) haben nachgewiesen, daß dieses Ziel leichter erreichbar ist, wenn bereits dann wirksame, hohe Konzentrationen eines Antibiotikums im Gewebe vorhanden sind, wenn die Wunde mit Bakterien konfrontiert wird.

Nach HERFARTH (25) kann als gesichert gelten, daß die postoperative Infektionsrate abhängig ist von folgenden Faktoren:

a) Dauer des praeoperativen Klinikaufenthaltes

- b) der richtigen operativen Vorbereitung
- c) Operationsdauer
- d) Operationstechnik
- e) Alter des Patienten
- f) Begleiterkrankungen (Obesitas, Malnutrition, Diabetes, Karzinom)
- g) Ausmaß der Kontamination

Hierbei ist zu beachten, daß durch die Verabreichung von Antibiotika keineswegs eine Kompensation der negativen Einflüsse bezüglich der Operationstechnik und Dauer sowie der Vorbereitung und des praeoperativen Klinikaufenthaltes erfolgt. Hohes Lebensalter der Patienten sowie schwere Begleiterkrankungen und vor allen Dingen ein zu befürchtendes Ausmaß der Kontamination könnten für eine Antibiotikaprophylaxe sprechen.

In Anlehnung an CRUSE (13) hat sich folgende Klassifizierung für das Ausmaß der Kontamination bewährt:

Wundtyp	Infektionsrate in %
1. <u>Saubere Wunde</u> Keine operationsbedingte Infektion, keine Eröffnung eines Hohlraumsystems (Gastrointestinal-, Respirations- Urogenitaltrakt)	1 - 5
2. <u>Saubere kontaminierte Wunde</u> Ein Hohlraumsystem wurde eröffnet, jedoch ohne signifikante Keimaussaat	10
3. <u>Kontaminierte Wunde</u> Frische Traumen, Operationen mit Unterbrechnung der Sterilität, Kontamination aus dem Bereich eines Hohlorganes	20
4. <u>Schmutzige Wunde</u> Fäkale Kombination, bestehende purulente Keime	30

Die Verhütung von postoperativen Infektionen durch entsprechende prophylaktische Maßnahmen ist sicherlich ein berechtigter Wunsch eines jeden Chirurgen. Am besten gelingt dies

1. durch Einhaltung einer strengen Asepsis,
2. durch rasches und sicheres Operieren.

Bis auf wenige Ausnahmen ist es jedoch oft unvermeidlich, daß das Operationsfeld mit Keimen kontaminiert wird. Hierbei kann generell gesagt werden, daß die postoperative Infektion um so häufiger auftritt, je länger der Eingriff dauert und je komplizierter und aufwendiger er ist. Auch spielt die Routine des Operateurs und die Anzahl der beteiligten Chirurgen eine nicht geringe Rolle.

Nach BELOHRADSKI et al. (5) läßt es sich kaum vermeiden, daß Mikroorganismen der körpereigenen Flora des Patienten zum Beispiel aus Rachen, Darm oder Haut in die Blutbahn gelangen und zu schweren bakteriellen Allgemeininfektionen führen. Die zumeist zusätzliche transitorische Reduktion der körpereigenen Abwehr nach operativen Eingriffen wirkt hier gravierend mit. Infektionen als Folge solcher Keimaussaat sind oftmals auch ein quantitatives Problem: Geringe Keimmengen können von der körpereigenen Abwehr eliminiert werden, größere meist nicht. Als eine Möglichkeit zur Verhinderung von postoperativ auftretenden bakteriellen Infektionen wird die Gabe von Antibiotika angesehen (1). Im strengeren Sinne sind diese Antibiotika jedoch keine prophylaktisch wirksamen Substanzen, obwohl unter bestimmten Voraussetzungen durch sie das Ausbrechen einer Infektionskrankheit verhindert werden kann. Sie wirken jedoch nur dann, wenn Keime vorhanden sind. Wichtig ist, daß das

Antibiotikum vor der Keiminvasion am möglichen Kontaminationsort in ausreichender Konzentration anwesend sein sollte (28).

Zeitpunkt der Antibiotikagabe	Patienten (n)	Infektionsrate (%)
12 Std. praeoperativ	100	4
1 Std. praeoperativ	100	3
1 Std. postoperativ	100	15
kein Antibiotikum	100	16*

Tab. 1: Zeitpunkt der Antibiotikungabe (Cefazolin)
(* = $p < 0,005$) (mod. n. STONE, 56)

Diese Antibiotika oder Chemotherapeutika sind im allgemeinen nicht dazu geeignet, das Eindringen von Keimen zu verhindern; sie können oftmals nicht einmal die Vermehrung bereits vorhandener Erreger unterbinden, beispielsweise dann, wenn sie den Infektionsort zu spät erreichen oder die dort vorhandenen Keime gegen das Antibiotikum resistent sind.

Diese Behauptungen werden im wesentlichen durch zwei wichtige Feststellungen WEINSTEIN's (58), welche er bereits im Jahre 1954 getroffen hat und heute noch Gültigkeit besitzen, gestützt:

1. "Wird ein einzelnes, wirksames Antibiotikum eingesetzt, um die Absiedelung eines spezifischen Erregers zu

verhindern oder denselben abzutöten, unmittelbar oder kurz nachdem er sich angesiedelt hat, die Erkrankung jedoch klinisch noch nicht manifest ist, dann ist die Chemoprophylaxe von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen, höchst erfolgreich." Er führte jedoch weiterhin aus:

2. "Ist der Grund für eine antibakterielle Chemoprophylaxe der Versuch, die Besiedelung oder Infektion durch einen oder sämtliche Mikroorganismen, die im internen oder externen Umgebungsbereich eines Patienten vorhanden sein könnten, zu verhindern, dann sind Mißerfolge die Regel."

Wird also der erste Teil der WEINSTEIN'schen Feststellungen berücksichtigt, daß nämlich die Absiedlung und Vermehrung eines Erregers durch die Gabe von Antibiotika unmittelbar oder kurz nachdem er sich angesiedelt hat, die Erkrankung jedoch klinisch noch nicht manifest ist, verhindert werden kann, muß angenommen werden, daß die kurzzeitige prophylaktische Gabe von Antibiotika vor chirurgischen Eingriffen sinnvoll ist (1).

Nach HIRSCHMANN und INUI (28) können auf Grund der Auswertung internationaler Literatur folgende Richtwerte zur Antibiotikaprophylaxe in der elektiven Kolonchirurgie gegeben werden.

Art der Wunde	zu erwartende Infektionsrate (%)	Grund zur peri- operativen Prophylaxe
Sauber	1 - 5	nein
Sauber-kontaminiert	20	ja
Kontaminiert	20	ja
Verschmutzt	30	ja

Tab. 2: Antibiotikaprophylaxe in der elektiven Chirurgie
(mod. n. HIRSCHMANN et al. (28))

Septische Komplikationen sind auch heute noch - im Zeitalter der "Superbreitspektrum-Antibiotika"- die häufigste Ursache der postoperativen Morbidität in der kolorektalen Chirurgie.

Bei kolorektalen Eingriffen mit Eröffnung des Darmlumens ist die Hauptursache für schwere postoperative Wundinfektionen oder auch Todesfälle in den postoperativ auftretenden Anastomoseninsuffizienzen und der Infektion durch Keime der Darmflora als Folge operativer Kontamination zu suchen.

Ohne Antibiotikaprophylaxe liegt die Infektionsquote je nach Autor zwischen 20 % und 40 % (2, 6, 25, 62), da beim Eröffnen oder Absetzen von Dickdarmanteilen eine Keimkontamination im Operations- und Wundrandgebiet kaum vermeidbar ist. Im unten angegebenen Schaubild (Tab. 3) hat ECKERT (17) die Ergebnisse von 5 Studien, bei denen septische Komplikationen nach Eingriffen am Dickdarm beobachtet wurden, miteinander verglichen.

Autoren	Mit Antibiotikum (%)	Ohne Antibiotikum (%)	Patienten (n)
ROSENBERG (1971)	37	64	45/ 45
JOHN et al. (1973)	24,1	23,5	509/317
EIGER et al. (1976)	14	48,7	50/ 58
CHIR. UNIV.-KLINIK HAMBURG (1976)	28	18	28/ 30
CHIR. UNIV.-KLINIK SAARBRÜCKEN (1981)	12	22	162/423

Tab. 3: Septische Komplikationen nach Eingriffen
am Dickdarm

Folglich ist die Indikation zur perioperativen Prophylaxe um so gerechtfertigter, je mehr vom Operationstyp ausgehend mit einer hohen Rate von Wundinfektionen zu rechnen ist und wenn individuelle Risikofaktoren bestehen, die eine solche Infektion sehr wahrscheinlich machen. Selbstverständlich ist darauf zu achten, daß die Nebenwirkungen einer Antibiotikaaanwendung immer geringer sein müssen, als das eventuelle Wundinfektionsrisiko (36, 54). Nach einer Empfehlung des American College Of Surgeons Commity On Control Of Surgical Infections bieten alle transperitonealen Eingriffe in der Kolonchirurgie eine Indikation zur perioperativen Prophylaxe, da, wie oben erwähnt, ohne Antibiotika eine Infektionsrate von etwa 40 % besteht.

Nach WITTMANN (63) ist wegen der geringen Infektionsinzidenz nach aseptischen Operationen der Effekt der

antimikrobiellen Prophylaxe schwierig auf wissenschaftlicher Basis zu beweisen. Die Zahl der Fälle, die notwendig wären, eine signifikante Differenz der Infektionsquoten nachzuweisen, kann in einem einzelnen Krankenhaus und wahrscheinlich auch in Multicenterstudien wohl kaum erbracht werden.

Der Wert der Antibiotikaprophylaxe bei kontaminierten und zum Teil auch bedingt aseptischen Operationen ist jedoch leichter nachweisbar. Bei bekannt hohem Infektionsrisiko in der Kolorektalchirurgie ist es folglich möglich, anhand von Resultaten aus prospektiv kontrollierten Studien den Sinn und Nutzen einer antimikrobiellen Prophylaxe nachzuweisen.

In Anlehnung an KUSCHE (35) wird der Einfluß der Antibiotikaprophylaxe auf die Ausbildung intraabdomineller Infektionen nach Eingriffen am Dickdarm untersucht.

Bei ausschließlicher chirurgischer Therapie ohne Antibiotikagabe muß mit einer durchschnittlichen Rate septischer Komplikationen von 43 % gerechnet werden (35). Anhand von 26 Studien wird ersichtlich, daß die Rate der Anastomoseninsuffizienzen von knapp 10 % in Kontrollgruppen auf unter 4 % in Behandlungsgruppen reduziert wird. Die Rate der Bauchfellinfektionen konnte durch die Therapie durchschnittlich von knapp 7 % auf unter 1 % verringert werden. Somit ist der Wert einer perioperativen, d.h. operationsbegleitenden Antibiotikagabe bei kolorektalen Operationen heute allgemein anerkannt (19, 27, 32, 33, 34).

Die infektiösen postoperativen Komplikationen lassen sich auf diese Weise erheblich senken. Aufgrund dieses Wissens sind derartige Eingriffe heutzutage ohne Antibiotikaschutz ethisch nicht mehr vertretbar (4).

Problematisch ist und bleibt die Wahl eines geeigneten Antibiotikums.

In den letzten 20 Jahren wurde in zahlreichen Studien eine lange Liste von Präparaten aus allen Substanzklassen zur perioperativen parenteralen Antibiotikaprophylaxe getestet (50). Eine Reduzierung der Wundinfektionsrate wurde hierbei erstaunlicherweise auch mit Medikamenten erreicht, deren Wirkungsspektrum die infrage kommenden Keime erst gar nicht erfaßte (3, 29, 36, 54).

Den meisten dieser Studien ist jedoch gemeinsam, daß es zu einer Verringerung der entzündlichen Wundheilungsstörungen kam.

In der Kolonchirurgie gilt es, eine aerobe/anaerobe Mischbesiedlung zu reduzieren. Zur Prophylaxe wird deshalb ein Breitbandantibiotikum gefordert, daß die potentiell pathogenen Keime möglichst weitgehend erfaßt (29, 40).

Die Industrie wird auf Grund der Tatsache, daß die Krankheitserreger immer wieder resistente Varianten zu bilden in der Lage sind und sich somit der antibiotischen Einwirkung entziehen, gezwungen, neue potente und wirksame antibakterielle Substanzen herzustellen. Eine antibiotische Prophylaxe sollte immer eine begleitende Maßnahme zur chirurgischen Therapie sein und darf den behandelnden Arzt niemals dazu verleiten, die Grundsätze der Chirurgie wie Sepsis und Antisepsis, Wundversorgung lege artis und gewebeschonende Operationstechniken außer Acht zu lassen.

Der Paul EHRLICH'sche Wunschgedanke "Therapia magna sterilisans" wird wohl immer ein Wunschtraum bleiben, da es ein geeignetes Antibiotikum, welches jeden Erreger

umfassen könnte, nicht gibt. DASCHNER (15) gibt hierzu einige Beispiele sogenannter Antibiotikalücken: Die meisten Cephalosporine sind unwirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa* und Enterokokken, die neuen Cephalosporine z. B. Cefotaxim, Moxalactam, Cefoperazon) sind gegen *Staphylococcus aureus*, dem häufigsten Erreger von postoperativen Wundinfektionen weniger wirksam als die älteren Cephalosporine. Bei den "Superbreitspektrum-Penicillinen" Piperacillin, Azlocillin und Mezlocillin findet man nur eine 50 %ige Wirksamkeit gegen *Klebsiella pneumoniae*. Sie sind β -lactamase instabil und somit nur relativ schlecht wirksam gegen *Staphylococcus aureus*-Infektionen. Aminoglykoside sind unwirksam gegen Enterokokken und Anaerobier, wohingegen Clindamycin sehr gut wirksam gegen Anaerobier, dafür aber nicht wirksam gegen gramnegative Keime ist. Erwähnenswert wäre noch eine besondere Selektionierung von Pilzen bei länger andauernder Antibiotikatherapie vor allem mit den sog. Breitspektrumsstoffen.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen kann also nur die geringstmögliche Infektgefährdung angestrebt werden. Nach Durchsicht der Literatur wäre die beste Therapie die vernünftige Synthese zwischen optimaler chirurgischer Technik bei sorgfältiger praeoperativer Vorbereitung und der Wahl des für die zu erwartenden Keime am meisten geeigneten Antibiotikums.

Der positive Einfluß einer Antibiotikaprophylaxe zur Verminderung der postoperativ auftretenden septischen Komplikationen bei Eingriffen der Risikogruppen "sauber-kontaminiert" und "kontaminiert" ist unbestritten und allgemein anerkannt (19, 27, 33, 34, 52).

Bezüglich der Applikationsformen konnte bis jetzt

jedoch keine einheitliche Empfehlung gegeben werden. BURKE (9) hat mit seinen klassischen tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt, daß eine wirkungsvolle Prophylaxe vor dem Zeitpunkt der Kontamination beginnen muß. Jede Maßnahme mit dem Ziel der Infektverhütung sollte aber auch bezüglich ihrer Nebenwirkungen sorgfältig abgewogen werden. Es ist wahrscheinlich, daß die Zusammensetzung der Dickdarmflora zum Zeitpunkt der Operation sowie die Anzahl der Erreger die Infektrate beeinflussen.

Während der letzten 40 Jahre hat man im wesentlichen drei Modelle einer prophylaktischen Antibiotikaaanwendung entwickelt:

1. Versuch der Darmkeimverminderung durch praeoperative, orale Antibiotikagabe
2. lokale Applikation eines Antibiotikums intraoperativ direkt in das Wundgebiet
3. Kurzzeitprophylaxe durch prae- und perioperativ systemisch verabfolgte Antibiotikagabe

Eine Kombination der drei Möglichkeiten ist selbstverständlich ebenfalls praktiziert worden (WYSOCKI 64). Der Vorteil der Antibiotikaaanwendung ist bereits ausführlich beschrieben, es darf jedoch nicht in Vergessenheit geraten, daß der lang anhaltende Einsatz antibakterieller Chemotherapeutika oftmals die Gefahr des Erregerwechsels und der Resistenzentwicklung in sich birgt. COHN (11) hat weiterhin in experimentellen Versuchen am Tier sowie FLOYD und MÜLLER et al. (21, 38) in klinischen Studien beim Menschen darauf hingewiesen, daß Implantationsmetastasen im Anastomosengebiet häufiger beim antibiotisch vorbehandelten Dickdarm auftreten und entsprechend das Anastomosenrezidiv häufiger auftritt.

Bei den Studien mit oral angewandten Antibiotika zur

praeoperativen Darmkeimverminderung bediente man sich der verschiedensten Antibiotika oder Sulfonamide und ihrer beider Kombinationen.

Autor		ohne AB (%)	mit AB (%)	Antibiotikum
POTH	(1960)	78	3	Neo + Sulf
ROSENBERG	(1971)	65	38	Sulf
SCHNEIDER	(1976)	49	14	Neo + Bacit
REIFFERSCHIED	(1978)	11	11	Neo + Ery
POLACEK	(1968)	10	23	Neo + Sulf
GOLDRING	(1975)	44	8	Kana + Metro

Tab. 4: Postoperaitve Infektionsrate nach praeoperativer, oraler Antibiotikaprophylaxe (n. WYSOCKI (64))
(Neo = Neomycin; Sulf = Sulfonamid; Bacit = Bacitracin; Ery = Erythromycin; Kana = Kanamycin; Metro = Metronidazol)

Innerhalb der letzten 10 Jahre wurden dann mehr und mehr kontrollierte, prospektive Studien vorgelegt (24, 47, 48). Auffällig erscheint allgemein, daß bei den genannten Zahlen der verschiedenen Autoren auch bei günstiger Beeinflussung der Infektrate eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse schwerfällt. Dies ist allein schon daraus ersichtlich, daß bei manchen Autoren eine primäre Infektionsrate von ca. 60 % bis 80 % in der Kontrollgruppe ohne Antibiotikavorbereitung vorliegt, wohingegen bei anderen in ähnlichem Patientengut nur eine primäre Infektionsrate von 10 % bis 11 % vorherrscht. JOHN (31) und ALLGÖWER (2) scheinen hier schon realistischere Werte anzugeben. Sie untermauerten in größeren Studien, daß bei ausschließlich mechanischer Darmvorbereitung und unausge-

wählten Fällen eine Infektrate zwischen 15 % und 20 % besteht. Dieser Wert korreliert mit dem eigenen Krankengut. Die Ursache für die doch große Diskrepanz der verschiedenen Angaben scheint wohl in der allgemein unsicheren Definition des Begriffes "INFEKTION" und der schlechten Vergleichbarkeit der Patientenkollektive zu liegen. Die lokal angewandte intraoperative prophylaktische Antibiotikaapplikation in der Kolonchirurgie wurde nur vergleichsweise selten untersucht.

Auch hier zeigt sich eine erhebliche Reduktion der Infektrate. Ermutigt durch die Untersuchungen von NASH, ANDERSON und HUGH (39) hat auch ÖSTERGARD (43) eine derartige Studie angelegt, bei der er auf eine Infektionsverringerung von 18,3 % in der Kontrollgruppe zu 2,5 % in der Ampicillin-Behandlungsgruppe kam.

Alle Patienten dieser Studie litten an einem malignen Kolontumor und wurden alle in ein und derselben Weise auf die Operation vorbereitet (43).

Anhand der bis jetzt vorliegenden, weltweit durchgeführten Studien scheint die systemisch verabfolgte prophylaktische Antibiotikabegleittherapie bei der Kolonchirurgie die sicherste Methode zur Infektionsreduktion zu sein.

Der Trend geht eindeutig vom Versuch der peroralen Darmsterilisation mit nichtresorbierbaren Antibiotika oder einer postoperativen Langzeitprophylaxe (mit verschiedensten Antibiotikakombinationen) immer mehr dazu über, eine perioperative, parenterale Prophylaxe zu empfehlen. Hier stellt sich die Frage, ob eine Kurzzeitprophylaxe einer praeoperativ begonnenen und dann über einen längeren, postoperativen Zeitraum weitergeführten Antibiotika-

therapie überlegen oder zumindest ebenbürtig ist.

STONE et al. (56) behauptete schon 1978, daß eine praeoperative Anwendung von Antibiotika die Zahl der Wundinfektionen statistisch signifikant verringert.

Bei Dickdarmoperationen wurde eine Infekterniedrigung von 16 % auf 6 % erreicht. Im allgemeinen zeigte sich, daß die Infektionsinzidenz bei Patienten ohne Antibiotikabehandlung etwa 4 mal häufiger war, als bei vergleichbarem Krankengut mit Antibiotikabegleittherapie. Wurde ein Antibiotikum erst nach Beendigung des Eingriffes verabreicht, beobachtete man dieselbe Häufigkeit an septischen Folgekomplikationen wie sie aufgetreten wären, wenn das Antibiotikum überhaupt nicht gegeben worden wäre.

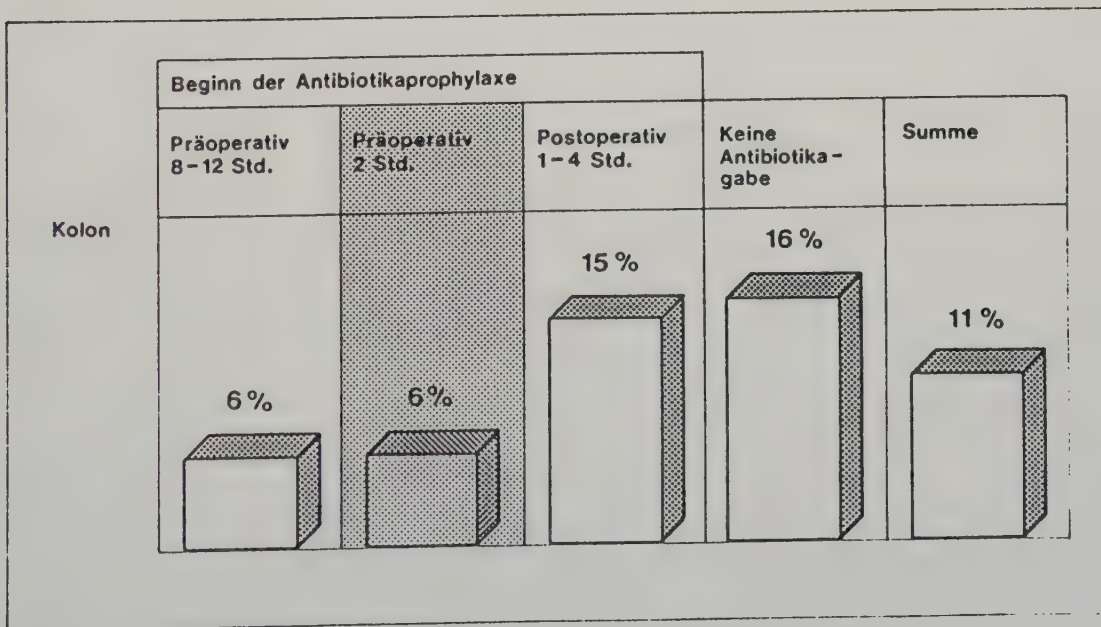


Abb. 1: Häufigkeit von Wundinfektionen mit und ohne perioperative Antibiotikagabe (mod. n. STONE)

Hier wird deutlich aufgezeigt, daß die Häufigkeit der Wundinfektionen durch zeitgerechte Durchführung einer Antibiotikaprophylaxe verringert werden kann, d. h. mit anderen Worten: bei der kolorektalen Chirurgie sollte bei Eröffnung des Kolons ein ausreichend hoher Spiegel eines Antibiotikums im Gewebe vorhanden sein - spätere Gaben wären bereits Therapie einer manifesten Infektion.

1. Infektionsprophylaxe

Die Infektionsprophylaxe in der operativen Medizin ist definiert als Maßnahme zur Verminderung von Infektionen durch solche Bakterien, die vom Patienten selbst, also endogen, oder aus dessen unmittelbarer Umgebung, also exogen, in normalerweise sterile Gewebe gelangen. Denkbar wären hierzu zwei unterschiedliche Modelle:

1. Reduzierung der vorhandenen Bakterienflora zur Vermeidung endogener Infektionen durch orale Gabe von schwer resorbierbaren Antibiotika.
2. Schaffung von ausreichend hohen antimikrobiellen Konzentrationen in Serum und Gewebe während der vulnerablen Phase, d. h. zur Operationszeit in den infektionsgefährdeten Geweben, wie dem Anostomosengebiet und dem Wundrand.

Eine Untersuchung von BURDON und KEIGHLY (8) listet die Keime auf, die bei 48 kolorektalen Wunden isoliert werden konnten.

Aerob	n	Anaerob	n
Escherichia coli	28	Bacteroides fragilis	33
Klebsiellen	6	Peptostreptokokken	5
Proteus	8	Clostridium perfringens	8
Staph. aureus	6		
Streptokokken	14		
Andere	14		

Tab. 5: Isolierte Keime bei 48 kolorektalen Wunden
(BURDON u. KEIGHLEY)

Im Kolon überwiegen vorzugsweise die anaeroben, nicht



sporenbildenden gram-negativen Stäbchen, hier in erster Linie zu nennen die Bacteroides species. Diese anaeroben Mikroorganismen sind 2 bis 4 Logarithmen oder 100- bis 10.000 mal häufiger als fakultativ aerobe gram-negative Stäbchen (41).

Ein zur Prophylaxe verwendetes Antibiotikum sollte daher das Keimspektrum der fakultativ und obligaten Anaerobier umfassen (7, 20, 22, 26, 57, 60, 61). Ein normalerweise wirksamer Schutz gegen Anaerobierinfektionen ist der Sauerstoffpartialdruck des gesunden Gewebes und des damit verbundenen hohen Redox-Potentials. Das Absinken dieses Redox-Potentials im Gewebe bietet günstige Voraussetzungen für die Vermehrung der Anaerobier. Durch die Gegenwart sauerstoffverzehrender Bakterien wird das Wachstum strikter Anaerobier zusätzlich erleichtert (synergistische polymikrobielle aerob- anaerobe Infektionen).

Hämostase, Hypoxie und Gewebsnekrose senken den Sauerstoffpartialdruck (59). Daraus ist ersichtlich, welchen hohen Stellenwert die Operationstaktik und -technik, insbesondere die Anastomosentechnik für die ungestörte Wundheilung haben und eine Antibiotikaprophylaxe ausschließlich flankierende Maßnahme ist.

Ein Antibiotikum, welches also zur Prophylaxe in der kolorektalen Chirurgie eingesetzt wird, sollte eine hohe anaerobe Wirksamkeit besitzen. Es zählen hierzu Tetracyclin, Tetracyclin-Oxytetracyclin, Doxycyclin, Linkomycin, Chloramphenicol, die Nitroimidazole (Metronidazol und Pinidazol), die Penicilline wie Penicillin G und die Pseudomonas-Penicilline Carbenizillin, Azlocillin, Mezlocillin sowie Cephoxitin, Rifampicin, Vancomycin und Erythromycin.

Die einhellige Forderung zur begleitenden antibiotischen Prophylaxe bei kolorektalen Eingriffen voraussetzend, haben wir uns zum Ziel gesetzt, herauszufinden, ob eine alleinige praeoperative Antibiotikagabe in ihrer Wirksamkeit der praeoperativ begonnenen und dann über 5 Tage aufrecht erhaltenden Langzeitbehandlung unterlegen ist. Da bei Untersuchungsbeginn keine Studie über den Einsatz von Mezlocillin in der kolorektalen Chirurgie bekannt war und dieses Präparat sowohl hochwirksam gegen Anaerobier wie auch gegen die zu erwartende aerobe gram-positive und gram-negative Darmmischflora war, haben wir uns zum Einsatz dieses Acylureidopenicillins entschlossen.

Bis zum Beginn dieser prospektiv randomisierten Studie mit Mezlocillin wurden in der Chirurgischen Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum - Marienhospital Herne (Direktor: Prof. Dr. med. W. Brinkmann) bei der elektiven, kolorektalen Chirurgie an operationsbegleitenden Maßnahmen lediglich eine am Vortage der Operation ausgeführte orthograde, sog. - whole-gutlavage - mit 10 l physiologischer Kochsalzlösung unter Zusatz von 1 g Neomycin/l Spülflüssigkeit durchgeführt.

Die retrospektiv ermittelte Infektionsrate war mit ca. 26 % ähnlich hoch wie im Schrifttum (6,25, 35, 62). Dabei wäre zu bemerken, daß leichte Wundinfektionen, wie z.B. die Infektion im Drainkanal selten im Krankenblatt dokumentiert waren, so daß die gesamten Zahlen der postoperativ aufgetretenen septischen Komplikationen eher noch höher anzusetzen sind.

2. Zielsetzung

Infektiöse, postoperative Komplikationen lassen sich durch perioperative Antibiotikagabe bei kolorektalen Operationen erheblich senken. Diese Meinung ist heute allgemein anerkannt. Auf Grund dieser Tatsachen sind Koloneingriffe ohne Antibiotikaschutz "ethisch" heute nicht mehr vertretbar. Mehrere klinische Studien mit einer Vielzahl von verschiedenen Antibiotika wurden bisher veröffentlicht. Die parenterale Verabreichung des Antibiotikums scheint Vorteile gegenüber der enteralen Vorbereitung zu haben. Das zur Prophylaxe ausgewählte Antibiotikum sollte die im Darm hauptsächlich vorkommenden Aerobier und Anaerobier in seinem Wirkungsspektrum umfassen.

Ziel dieser Arbeit ist, herauszufinden, ob zwischen einer Untersuchungsgruppe, die ausschließlich perioperativ mit Antibiotikabiotika behandelt wird und einer über insgesamt fünf Tage langzeitbehandelten Gruppe ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von entzündlich bedingten Wundheilungsstörungen besteht.

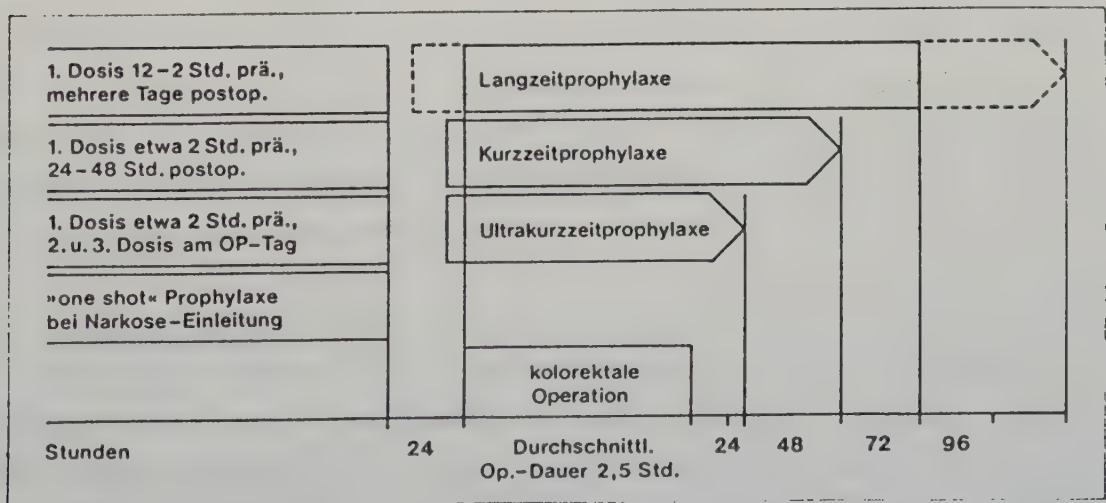


Abb. 2: Möglichkeiten der Antibiotikaprophylaxe

B. Material und Methodik

1. Wahl des Antibiotikums

Mezlocillin ist sowohl gegen Anaerobier wie auch gegen die zu erwartende aerobe gram-positive und gram-negative Darmmischflora hoch wirksam. Es besitzt alle positiven Eigenschaften des klassischen Penicillins mit großer therapeutischer Breite, guter Verträglichkeit und niedriger Nebenwirkungsrate.

Sein Wirkungsspektrum ist breiter als das des Ampicillins, d. h. es umfaßt neben gram-positiven Keimen inclusive Enterokokken auch eine Reihe gramnegativer Erreger wie *Haemophilus influenzae*, Salmonellen, Shigellen, *E-coli* und *Proteus mirabilis*. Es umfaßt weiterhin und im Gegensatz zum Ampicillin auch einen Teil der indolpositiven Proteusstämmen (*Proteus vulgaris* u.a.), *Providencia*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Enterobacter* und *Pseudomonas Aeruginosa*stämmen. Eine hohe Wirksamkeit besteht gegen die Enterobacteriaceae. In Konzentrationen von 32 µg/ml wirkt Mezlocillin auf den größten Teil der sporenlosen Anaerobier (*Bacteroides*arten einschließlich *Bacteroides fragilis* u.a.). Synergistische Wirkung zeigt es in Kombination mit Aminoglycosiden bei *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia* und *Proteus*. Resistent sind alle Penicillinase-bildenden Staphylokokken und Ampicillin-resistente *Haemophilus*stämmen.

a) Eigenschaften (54)

Acylureidopenicillin (Ampicillinderivat, bei denen die Aminogruppe der Seitenkette substituiert wurde). Das Natriummonohydrat ist gut wasserlöslich, als 10 %ige wässrige Lösung zur intravenösen Injektion ist es leicht gelblich gefärbt und bei Raumtemperatur bis 24 Stunden gut

haltbar. In 5 g sind ca. 9,3 mval Natrium enthalten.

b) Wirkungsweise

Wirkungsmechanismen wichtiger Antibiotika und Sulfonamide:

Angriffspunkte:

1. Hemmung der Zellwandsynthese: Penicilline
Cephalosporine, Cycloserin, Bacitracin
2. Störung der Permeabilität und Schutzfunktion der Cytoplasmamembran: Streptomycin, Polymycin B, Colistin
3. Störung des Stoffwechsels: Blockierung der Proteinsynthese: Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracycline, Erythromycin
kompetitiver Antagonismus zur p-Aminobenzoessäure: Sulfonamide

Mezlocillin ist bactericid in der Wachstumsphase der Bakterien.

c) Pharmakokinetik

Keine orale Resorption.

d) Serumkonzentrationen nach intravenöser Gabe von 5 g:

426 µg/ml bei Infusionsende

178 µg/ml eine Stunde nach Infusionsende

33 µg/ml vier Stunden nach Infusionsende

Halbwertszeit 50 Minuten, Plasma-Eiweiß-Bindung 30 %

Ausscheidung in aktiver Form zu 55 bis 60 % mit dem Harn, zum Teil in der Galle. Ein nicht genau bekannter Teil wird im Organismus zu antibakteriell unwirksamen Metaboliten abgebaut.

e) Nebenwirkungen: Wie bei Penicillin G: Sensibilisierung und Auftreten von Penicillinallergien sowie neurotoxische Reaktionen. Durch Harnausscheidung von Metaboliten können

nichtenzymatische Harnzuckerreaktion und die
Urobilirubinogenprobe falsch ausfallen. Hautexantheme
nicht häufiger als bei Penicillin G.

f) Kontraindikationen:
Penicillinallergie

2. Methodik

Aufgenommen in die Studie wurden alle Patienten mit elektiven und notfallmäßigen Eingriffen am eröffneten Kolon in der Zeit vom 1. 1. 1982 bis 31. 12. 1982. Insgesamt wurden 51 Patienten behandelt.

Nach einem vorher erstellten Randomisierungsplan erhielten die Patienten der Gruppe A jeweils zwei Stunden vor der Operation und bei Narkoseeinleitung im Narkosevorbereitungsraum je 5 g Mezlocillin als Kurzinfusion über 10 Minuten. Die Patienten der Gruppe B erhielten über 5 Tage jeweils 3 mal 5 g Mezlocillin per infusionem, beginnend ebenfalls zwei Stunden vor Operation und bei Narkoseeinleitung.

Dosierung	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=25)
5 g Mezlocillin	2 Std. prae- operativ	2 Std. prae- operativ
5 g Mezlocillin	bei Narkoseein- leitung	bei Narkoseein- leitung
3 x 5 g Mezlocillin pro Tag	-	bis zum 5. post- operativen Tag

Tab. 6: Dosierungsschema

Eine besondere Selektionierung unseres Krankengutes sollte nicht stattfinden. Unter dem Oberbegriff "kolorektale Chirurgie" sollte versucht werden, ein möglichst breitgefächertes Krankengut, wie z.B. entzündliche oder bösartige Dickdarmerkrankungen oder Anus

praeter-Rückverlagerungen zu erfassen. Lediglich zwei Bedingungen waren obligatorisch:

1. Bei dem Eingriff mußte das Kolon bzw. Rektum eröffnet sein,
2. eine andersartige Antibiotikatherapie durfte mindestens 8 Tage vor dem Eingriff nicht erfolgt sein.

a) Operationsvorbereitung

Üblicherweise erfolgte zunächst die eingehende Patientenaufklärung über die Art der Erkrankung und den geplanten Ablauf der durchzuführenden Operation. Nicht kachektische Patienten erhielten bis zum Tage vor der Operation normale Kost, bei erheblich vorgeschwächten Patienten haben wir versucht, den Allgemein- und Kräftezustand durch eine, über längere Zeit durchgeführte Hyperalimentation, z.B. durch voll resorbierbare "Astronautenkost", zu verbessern.

Gegen 15.00 Uhr des praeoperativen Tages wurde dann eine orthograde Lavage als sog. "Whole-Gut-Irrigation" durchgeführt: Nach Sedierung mit 15 mg Diazepam intramuskulär erfolgte das transnasale Legen einer Duodenalsonde. Möglichst angewärmte, isotone Kochsalzlösung wurde dann zur Spülung benutzt, wobei die Fließgeschwindigkeit dieser Lösung 2 bis 4 l/h betragen sollte. Zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen während der Darmspülung verabreichten wir weiterhin 10 mg Methoclopramid intravenös durch den zusätzlich gelegten peripheren, intravenösen Zugang. Bei Bedarf wurde diese Medikation alle 2 Stunden wiederholt.

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen erhielten zusätzlich während des Spülvorganges 40 mg Furosemid. Soweit als möglich sollte sich der Patient bei dem gesamten Spülvorgang bewegen, strenge Bettruhe war jedenfalls unerwünscht. Es wurde darauf geachtet, daß die Spülung innerhalb des Zeitraumes von 4 Stunden abgeschlossen war. Sie wurde als erfolgreich betrachtet, wenn sich ausschließlich wasserklare Flüssigkeit entleerte. Bei Anus praeter-Rückverlagerung wurde auch der distale Schenkel gespült.

Die mechanische Darmspülung erfolgte ohne jeglichen Zusatz von Antibiotika und wurde nur bei den Patienten angewandt, die keine hochgradig manifeste Herz- oder Niereninsuffizienz sowie keine klinisch manifesten Dickdarmpassagestörungen hatten. Bei entsprechenden Patienten beschränkte sich die mechanische Darmsäuberung auf mehrmalige, retrograde Spülungen mit hohen Einläufen sowie einer zeitlich längeren Gabe von vollresorbierbarer Diät. In Anbetracht des heterogenen Krankengutes war eine einheitliche praeoperative diätetische Patientenvorbereitung nicht möglich und fand auch somit bei der statistischen Auswertung keine besondere Berücksichtigung. Die abgebildete Tab. 7 zeigt das Ernährungsschema bei geplantem Elektiveingriff in der Langzeitvorbereitung.

Am Abend vor der Operation erfolgte dann die übliche Praemedikation. Auch die Enthaarung mittels Enthaarungscreme erfolgte am Vortag. Nur bei notfallmäßig zu operierenden Patienten griffen wir auf die Rasur zurück.

Kompensiert	Dekompensiert
(6-) 8 Wochen Elementardiäten (2.400-3.600 Kcal. über eine Ernährungssonde	1. - 2. Woche komplette parenterale Hyperalimentation (30-50 Kcal/kg KG Zucker-Alkohol-Lösungen + 15,2 g Aminosäuren/kg) in 24 Std. + 500 ml 10 %ige Fettemulsionen jeden 2. Tag
	3. - 4. Woche schrittweise Umstellung auf Elementardiäten.
	5. - 8. Woche Sondenernährung mit Elementardiäten (2.400-3.600 Kcal).
4. Tag praeoperativ: Assistierende parenterale Alimentation (1.200-1.800 Kcal) mit Zucker-Aminosäuren-Lösungen.	

Tab. 7: Langzeitvorbereitung mit Elementardiäten und/oder parenteraler Hyperalimentation (71)

Zusammenfassend wurde, wie folgt vorgegangen:

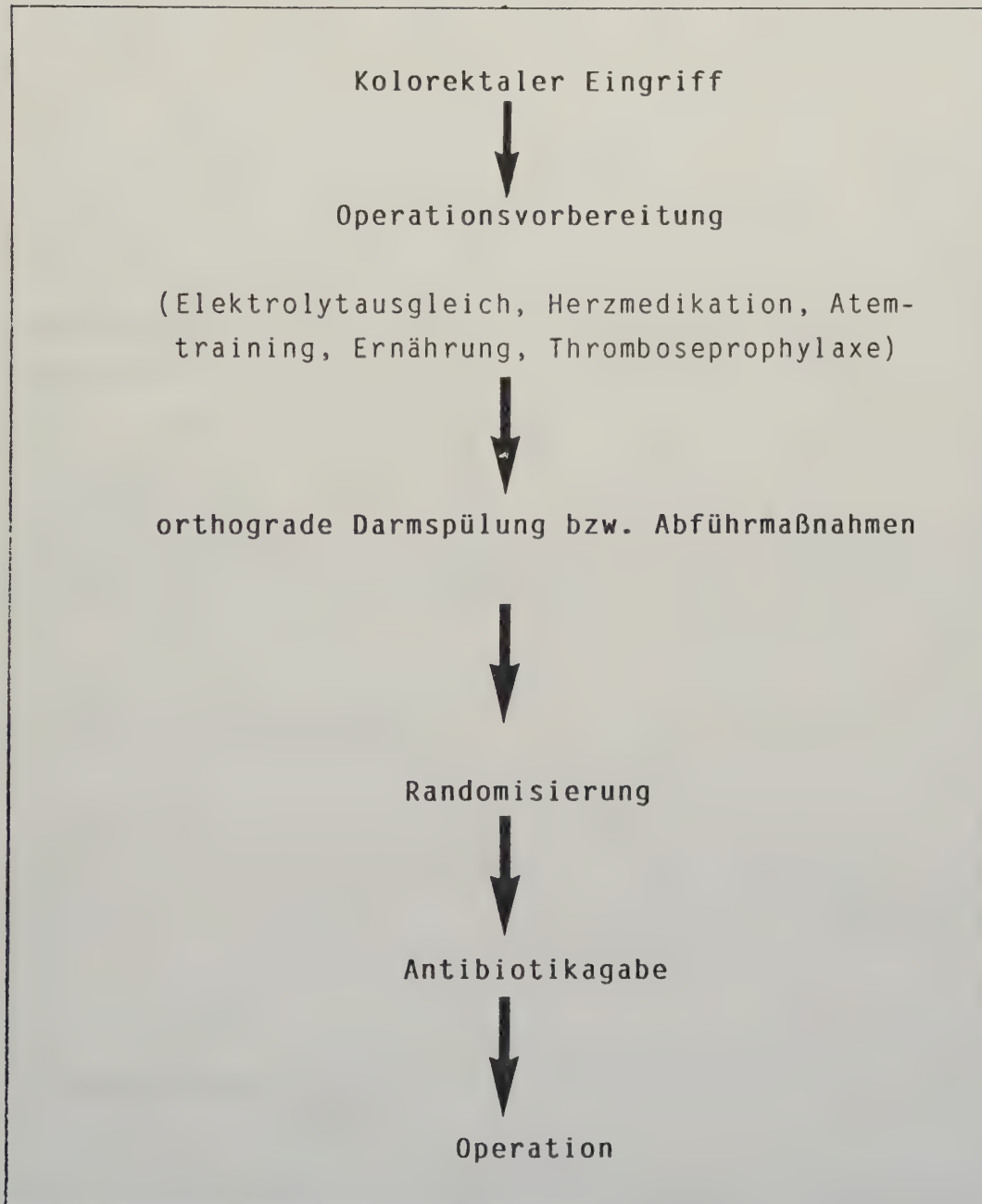


Abb. 5: Arbeitsplan kolorektaler Eingriff

b) Ileus- und Pneumonieprophylaxe

Als eine der Maßnahmen zur Ileus- und Pneumonieprophylaxe haben wir bei allen Patienten ausnahmslos direkt praeoperativ einen Periduralkatheter gelegt. Als Lokalanaesthetikum wurde Bupivakain verwandt. Die Dosierung und die Häufigkeit der einzelnen Applikationen wurde individuell auf jeden Patienten abgestimmt. Durch die hiermit bewährte relative Analgesie war es uns möglich, schneller mit gezieltem Atem- und Bewegungstraining unter fachmännischer Anleitung zu beginnen. Die gleichzeitig stattfindende Sympathicolyse wirkt sich motilitätsfördernd auf den postoperativ atonischen Darm aus. Soweit möglich, fand in der praeoperativen Phase unter Anleitung einer Krankengymnastin bereits ein pulmonales Training statt. Die Gabe von Bronchodilatoren sowie Sekretolytika war obligat.

c) Thromboseprophylaxe

Grundsätzlich erhielten alle Patienten zur Thromboseprophylaxe beginnend um 21 Uhr am Abend vor der Operation 2 x 5.000 I.E. Heparin Dihydergot^R subcutan pro Tag.

d) Harnblasenkatheter

Das Legen eines Harnblasenkatheters erfolgte unter strengsten, aseptischen Kautelen praeoperativ am bereits narkotisierten Patienten und nur dann, wenn die Operationszeit voraussichtlich über 90 Minuten lag.

e) Hautdesinfektion

Zur Hautdesinfektion wurden handelsübliche, jodhaltige Flüssigpräparate verwandt (Mindesteinwirkzeit 5 Minuten).

f) Operationsfeldabdeckung

Das Operationsfeld wurde mit wasserundurchlässiger Einmalpapierklebefolie umklebt, das OP-Gebiet selbst wurde mit einer Klebeincisionsfolie abgedeckt.

g) Operation

Das operationstechnische Vorgehen wurde entsprechend dem Lokalbefund vom Operateur festgelegt. Die Benutzung von handelsüblichen Ringfolien aus Plastikmaterial zum Schutz der Laparotomiewundränder war obligat.

Intraabdominelle Nähte wurden grundsätzlich mit atraumatischem Polyglykolsäurefadenmaterial der Stärken 3 - 0 bzw. 4 - 0 genäht. Die Kolonanastomosen wurden einreihig, allschichtig in sog. Stoß-auf-Stoß-Technik genäht. Maschinennähte mit handelsüblichen Einmalnahtgeräten wurden nicht durchgeführt. Die Peritonealnaht erfolgte fortlaufend, der Fascienverschluß in Einzelknopfnahrttechnik. Bei den Einzelknopfrückstichhautnähten verwandten wir monophilen Polyamidfaden.

Der Sekretabfluß aus der Bauchhöhle erfolgte über Silikonschlauch- und Penrose-Drainagen.

h) Serumkonzentrations- und Keimbestimmung

Intraoperativ haben wir die Ausscheidung von Mezlocillin im Serum bestimmt. Hierzu haben wir jeweils eine, zwei, drei, vier und fünf Stunden nach der bei Narkoseeinleitung verabreichten zweiten Mezlocillingabe Blut entnommen. Die Konzentrationsbestimmungen im Serum wurden im Institut für Mikrobiologie der Ruhr-Universität Bochum (Direktor: Prof. Dr. med. W. Opferkuch) durchgeführt. Die Keimaustestung und Resistenzbestimmung der intra- und postoperativ entnommenen Wundabstriche wurde ebenfalls im Mikrobiologischen Institut der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt. Die Aufbewahrung und der Transport des entnommenen Abstrichmaterials erfolgte im Port-A-Cul-System^R.

i) Verlaufsprotokoll

Das Verlaufsprotokoll für alle Patienten wurde standardisiert und immer von ein und demselben Untersucher durchgeführt. Hierin enthalten war die tägliche Kontrolle der Laborwerte von Serum und Urin sowie die genaue Überwachung von Körpertemperatur, Kreislaufverhältnissen und Atemfrequenz. Sowohl die medikamentöse Begleittherapie sowie übliche pflegerische Maßnahmen wurden protokolliert.

Speziell für unsere Untersuchung zur Bewertung kamen alle klinischen Zeichen einer Infektion, wie etwa der Anstieg der Temperatur oder eitrige Sekretion aus den Drainagekanälen mit oder ohne Störung der Wundheilung. Die Protokollierung von Zeichen einer beginnenden oder bereits manifesten Anastomoseninsuffizienz sowie Peritonitis- oder Sepsisverdacht war selbstverständlich. War auf Grund von schweren Komplikationen weiteres chirurgisches Vorgehen

mit eventuell sogar der Hinzunahme eines zusätzlichen Antibiotikums notwendig, wurde dies ebenfalls im Verlaufsprotokoll festgehalten.

k) Verweildauer

Die postoperative Krankenhausverweildauer in beiden Untersuchungsgruppen wurde verglichen.

C. Ergebnisse

An der Chirurgischen Universitätsklinik Marienhospital Herne 1 - Ruhr-Universität Bochum (Direktor: Prof. Dr. med. W. Brinkmann) wurden in der Zeit vom 1. 1. 1982 bis 31. 12. 1982 insgesamt 51 Patienten wegen eines Dickdarmleidens operiert. Alle Patienten erhielten perioperativ eine Antibiotikabegleittherapie mit Mezlocillin (s. Tab. 6). Bei der Untersuchung waren beide Gruppen bezüglich der Diagnosen, der Begleiterkrankungen, der Risikofaktoren, der Alters- und Geschlechtsverteilung, der Zeit des mittleren praeoperativen stationären Aufenthaltes, der mittleren Operationsdauer und der Anzahl der Operateure vergleichbar (Tab. 8 - 12).

Die Art der operativen Eingriffe verteilt sich ebenfalls nahezu gleichmäßig (Tab. 13).

Präoperativ durchgeführte nichtchirurgische Maßnahmen:

1. Elektrolytausgleich
2. Herz-Kreislaufstabilisierung
3. Atemtraining
4. Diabeteseinstellung
5. Hyperalimentation

Bei insgesamt 17 Patienten wurde im Rahmen der praeoperativen Diagnostik eine Kolonoskopie mit Entnahme einer Gewebeprobe durchgeführt.

Bei 23 Patienten der Gruppe A und 20 Patienten der Gruppe B konnte praeoperativ eine orthograde Lavage durchgeführt werden. Nur bei drei Patienten der Gruppe A und fünf Patienten der Gruppe B mußte auf die Durchführung einer konventionellen Darmreinigung zurückgegriffen werden

(Tab. 14). Hierbei handelte es sich im einzelnen in der Gruppe A um

1. eine iatrogene Sigmaperforation
2. eine notfallmäßige Laparotomie wegen eines Dickdarmileus und
3. ein stenosierend wachsendes Sigma karzinom.

Bei den 5 Patienten der Gruppe B handelte es sich im einzelnen um

1. ein malignes Hämangio-Endotheliom im Bereich der rechten Kolonflexur
2. einen abszedierenden Tumor im Bereich der rechten Kolonflexur
3. ein Adenokarzinom des Sigma mit stenosierendem Wachstum
4. ein stenosierend wachsendes Adenokarzinom im Bereich des rechten Colon descendens mit Infiltration aller Wandschichten
5. einen Dickdarmileus (Tab. 15)

Aufbauende, voll resorbierbare sog. Astronautenkost erhielten praeoperativ 10 Patienten der Gruppe A und 7 Patienten der Gruppe B.

Die Enthaarung erfolgte bei insgesamt 42 Patienten mittels einer speziellen Enthaarungscreme, dabei entfielen 22 Patienten auf die Gruppe A und 20 Patienten auf die Gruppe B. Lediglich 9 Patienten, wovon 4 auf die Gruppe A und 5 auf die Gruppe B entfielen wurden am praeoperativen Tage konventionell rasiert (Tab. 16).

20 Patienten der Gruppe A (perioperative Kurzzeit-

prophylaxe), d. h. 77 % und insgesamt 21 Patienten (84 %) der Gruppe B (Langzeitbehandlung über 5 Tage) zeigten einen völlig ungestörten Wundheilungsverlauf.

Eine Zystoskopie wurde im Rahmen der praeoperativen Diagnostik bei 16 Patienten der Gruppe A und 14 Patienten der Gruppe B durchgeführt.

Im Rahmen des postoperativen Verlaufes traten jeweils zweimal in Gruppe A und Gruppe B schwere Wundinfektionen auf. Die Ursache bestand immer in einer Nahtinsuffizienz. In der Gruppe A handelte es sich um eine am 5. postoperativen Tag auftretende Kotfistel durch den Drainagekanal nach Sigmaresektion, klinisch ohne Peritonitis. Der Patient verstarb am 10. postoperativen Tag an den Folgen einer massiven Lungenembolie.

Die zweite schwere Wundinfektion der Gruppe A trat nach Sigmaresektion wegen eines divertikulitischen Tumors auf. Trotz großzügiger Drainage des Abdomens, Anlage eines protektiven Anus praeter transversalis und erneute Antibiotikatherapie mit Sisomicin wegen der diffusen kotigen Peritonitis verstarb der Patient unter dem Bilde eines multiplen septischen Organversagens.

In der Gruppe B trat bei einem Patienten nach tiefer anteriorer Rektumresektion eine Nahtinsuffizienz mit diffuser kotiger Peritonitis auf. Nach Relaparotomie, Drainage des Wundgebietes und Anlage eines Anus praeter transversalis kam es zum komplikationslosen Wundheilungsverlauf. Die zweite schwere Wundinfektion wurde bei einer Patientin mit fortgeschrittenem Sigmakarzinom und dessen Einbruch in die Blase beobachtet. Nach Sigmaresektion und Blasenteilresektion entleerte sich am dritten postoperativen Tag Darminhalt durch die

Zieldrainage und die Patientin verstarb noch am selben Tage bei zunehmender kardiopulmonaler Insuffizienz.

Zur leichten Wundinfektion kam es insgesamt 7 mal, wobei 4 Infektionen auf die Gruppe A und 3 Infektionen auf die Gruppe B entfielen. Hierbei handelte sich in Gruppe A einmal um eine langwierige Infektion der Sakralhöhle bei offener abdomino-perinealer Rektumamputation, weiter um eine geringgradige Bauchdeckeninfektion, die nach Entleerung des Sekretes spontan abheilte, sowie um zwei geringgradige Drainkanalinfektionen. Auch hier war keine weitere Therapie notwendig.

Bei den leichtgradigen Infektionen der Untersuchungsgruppe B handelte es sich ebenfalls einmal um eine langdauernde Infektion der operationsbedingt offengebliebenen Rektumamputationshöhle, sowie um zwei leichtgradige Drainkanalinfektionen. Auch hier war keine weitere chirurgische Intervention erforderlich (Tab. 17).

Bei drei Patienten mit schwerer Wundinfektion konnten bakteriologische Abstriche ausgewertet werden. Es handelte sich einmal um eine Monoinfektion mit *E. coli*, 2 mal wurden Mischinfektionen mit *E. coli* und Enterokokken nachgewiesen. Die antibiotische Therapie in diesen drei Fällen erfolgte mit Mezlocillin und Sisomycin.

Wie aus Tab. 18 ersichtlich, ist die Zahl der extraabdominellen postoperativen Komplikationen in beiden Untersuchungsgruppen gleich. So beobachteten wir in Gruppe A vier Harnwegsinfekte im Gegensatz zu drei Infektionen der ableitenden Harnwege in Gruppe B. Zum Auftreten einer Pneumonie kam es jeweils einmal.

D. Diskussion

Das postoperative Auftreten von infektiösen Komplikationen nach kolorektalen Eingriffen bereitet auch heute noch jedem Operateur erhebliches Kopfzerbrechen. Mit praeoperativer, d. h. operationsbegleitender Antibiotikagabe bei solchen Eingriffen läßt sich die Rate der entzündlich bedingten Komplikationen erheblich senken (19, 27, 32, 33, 34). Auf Grund dieses Wissens sind derartige Eingriffe heutzutage ohne Antibiotikenschutz ethisch nicht mehr vertretbar (4). Die alleinige orthograde Darmspülung ohne Antibiotikazusatz ist keine empfehlenswerte Maßnahme zur Verringerung der postoperativen Infektionsquoten. Sie ist mit einer Wundinfektionsrate von 30 - 40 % belastet. Anhand der von uns durchgeführten Studie sollte herausgefunden werden, ob bei alleiniger perioperativer Kurzzeitprophylaxe im Vergleich zu einer über 5 Tage dauernden Langzeitprophylaxe ein signifikanter Unterschied bezüglich der postoperativ auftretenden Wundheilungsstörungen besteht. Aus oben genannten ethischen Gründen haben wir ganz auf eine Kontroll- bzw. Placebogruppe verzichtet.

Die Aussagekraft einer Studie hängt von der Homogenität zweier Vergleichsgruppen ab. In unserer Untersuchung kann diese Bedingung in vielen Kriterien erfüllt werden, insbesondere für wichtige Faktoren, die die Wundheilung ausschlaggebend beeinflussen: Alter, Begleiterkrankungen, praeoperative Liegezeit, Art und Dauer des operativen Eingriffes, sowie die Anzahl der Operateure (Tab. 9 - 13).

Problematisch ist und bleibt die Wahl eines geeigneten Antibiotikums. Innerhalb der letzten 20 Jahre wurde eine lange Liste von Präparaten aus allen Substanzklassen zur perioperativen parenteralen Antibiotikaprophylaxe getestet

(34). Den meisten dieser Studien ist gemeinsam, daß es zu einer Verringerung der entzündlichen Wundheilungsstörungen kam. Die hohe Anzahl von verschiedenen Antibiotika, welche in den einzelnen Studien zur Antibiotikaprophylaxe bei kolorektalen Operationen eingesetzt wurde (35), läßt Zweifel daran aufkommen, daß es nur ein geeignetes Mittel der Wahl gibt.

Wir haben uns im Gegensatz zu vielen anderen Untersuchern, welche sich mit Präparaten aus der Klasse der Cephalosporine beschäftigten, einem Breitspektrum-penicillin zugewandt. Mezlocillin ist ein Acylureido-Penicillin, welches sowohl gegen die zu erwartenden Anaerobier wie auch gegen die aerobe gram-positive und gram-negative Mischflora hochwirksam ist. Es ist ein Antibiotikum, welches in unserer Klinik bisher noch keine therapeutische Anwendung gefunden hatte und dementsprechend auch nicht mit daraus bedingten Resistenzen zu rechnen war. Es besitzt alle positiven Eigenschaften des klassischen Penicillins mit großer therapeutischer Breite, guter Verträglichkeit und niedriger Nebenwirkungsrate. Sein Wirkungsspektrum ist breiter als das des Ampicillins. Es umfaßt gram-positive Keime inclusive Enterokokken wie auch gram-negative Erreger wie Haemophilus influenzae, Salmonellen, Shigellen, E. coli und Proteus mirabilis. Weiterhin indolpositive Proteusstämme, Providencia, Serratia, Klebsiella, Enterobakter und Pseudomonas aeruginosa. Es besteht weiterhin hohe Wirksamkeit gegen Enterobacteriaceae. Sehr wichtig ist, daß es auch auf den größten Teil der sporenlosen Anaerobier wie Bacteroidesarten einschließlich Bacteroides fragilis wirkt. Eine gewisse Resistenz besteht bei allen penicillinase-bildenden Staphylokokken und ampicillinresistenten Haemophilusstämmen. Es geht hieraus hervor, daß es auf

Grund der Breite seines Wirkungsspektrums eine hervorragende Eignung für das Keimspektrum des Kolons besitzt.

Neben der unbedingten Forderung nach operationsbegleitender Antibiotikatherapie zur größtmöglichen Erniedrigung der postoperativ infektionsbedingten Komplikationen ist die Einhaltung von standardisierten operationsbegleitenden Maßnahmen zu sehen. Bei der praeoperativen Vorbereitung der Patienten dieser Studie wurde der orthograden Darmspülung ohne Antibiotikazusatz der Vorrang gegeben. Bei herz- und niereninsuffizienten Patienten mußte wegen der teils hohen Flüssigkeitseinlagerungen (4) auf die Spülung verzichtet werden. Hier konnte lediglich ebenso wie bei Patienten mit ausgeprägter Stenose eine teils nur unvollständige mechanische Reinigung durch Einläufe erzielt werden. Begleitend wurde in diesen Fällen eine voll resorbierbare sog. Astronautenkost verabreicht. Leider ist die Darmkeimverminderung in diesen Fällen mangelhaft und würde durch die zusätzliche Gabe von flüssiger Kost wie Brühen und Suppen eher noch verschlechtert (45). Bereits vor dem prophylaktischen Einsatz von Antibiotika konnte die Rate der Wundheilungsstörungen durch die routinemäßige orthograde Darmspülung gesenkt werden. Die alleinige orthograde Spülung erwirkt bereits eine Darmkeimverminderung um durchschnittlich 77 % im aeroben und 70 % im anaeroben Bereich (44). Ein Antibiotikazusatz in der Spülflüssigkeit, wie auch bei uns bis zum Beginn der Studie praktiziert, senkt zwar den Keimgehalt des Darmes bis über 92 % (55), der Darm ist danach jedoch keinesfalls steril. Dieses Ziel ist nicht erreichbar und auch nicht erstrebenswert, denn Nebenwirkungen wie Resistenzentwicklung, Überwucherung mit Pilzen, die pseudomembranöse Enterocolitis sowie Störungen der

Eiweißsynthese wurden beschrieben (45). Es sollte nicht das Ziel dieser Studie sein, alle Faktoren zu prüfen, die am Zustandekommen einer Wundheilungsstörung beteiligt sind, doch sind wir der Auffassung, daß bestätigte Erkenntnisse der perioperativen Therapie voll berücksichtigt werden müssen.

Der klinische, postoperative Verlauf zeigte in der Gruppe A (Kurzzeitprophylaxe) 20 Patienten = 77 % mit völlig ungestörtem komplikationslosen Wundheilungsverlauf, in der Gruppe B 21 Patienten = 84 % mit völlig ungestörtem Wundheilungsverlauf. Zur schweren Wundinfektion kam es in beiden Gruppen jeweils zweimal. Dies entspricht einer prozentualen Rate von jeweils 7 %. Beide Patienten der Gruppe A, bei denen schwere Wundinfektionen auftraten, verstarben. Es handelte sich im einzelnen um eine durch Nahtinsuffizienz bedingte, am 5. postoperativen Tage auftretende Kotfistel durch den Drainagekanal nach Sigmaresektion, welche klinisch ohne Peritonitis verlief. Der Patient verstarb am 10. postoperativen Tage an den Folgen einer massiven Lungenembolie. Im zweiten Fall trat die schwere Infektion nach Sigmaresektion wegen eines divertikulitischen Tumors auf. Die kotige Peritonitis konnte trotz eines ausgedehnten chirurgischen Zweiteingriffes nicht beherrscht werden und der Patient verstarb unter dem Bilde eines multiplen septischen Organversagens. In der Gruppe B war ebenfalls in beiden Fällen eine Nahtinsuffizienz für das Auftreten der schweren entzündlichen Komplikation verantwortlich. Im ersten Fall trat bei einem Patienten nach tiefer anteriorer Rektumresektion eine Nahtinsuffizienz mit darauffolgender diffuser kotiger Peritonitis auf. Die Relaparatomie mit großzügiger Drainage des Wundgebietes und Anlage eines protektiven Anus praeter transversalis führte zum komplikationslosen Wundheilungsverlauf.

Bei der zweiten Patientin entleerte sich am dritten postoperativen Tage Darminhalt durch die Zieldrainage und die Patientin verstarb noch am selben Tage bei zunehmender kardiopulmonaler Insuffizienz. Hier vorausgegangen war eine Sigma- und Blasenteilresektion bei fortgeschrittenem Sigmakarzinom und dessen Einbruch in die Blase.

Die Auswertung der entnommenen bakteriologischen Abstriche bei diesen schweren Infektionen zeigte, daß es sich einmal um eine Monoinfektion mit *E. coli* und zweimal um eine Mischinfektion mit *E. coli* und Enterokokken gehandelt hat. Unseres Erachtens ist bei Betrachtung dieser Ergebnisse in erster Linie die Nahtinsuffizienz verantwortlich für das Auftreten dieser schweren Infektionen. Jeweils einmal in Gruppe A und Gruppe B ist die Todesursache wohl eindeutig auf die ausgedehnte massive Keimeinschwemmung mit darauffolgender schwerer Peritonitis und multiplem septischem Organversagen zurückzuführen. Ob die massive Lungenembolie, die letztendlich zum Tode des zweiten Patienten der Gruppe A am 10. postoperativen Tage führte, eindeutig als Begleitreaktion der Infektion einzuordnen ist, konnte nicht geklärt werden, ja müßte sogar bei klinisch nicht vorhandener Peritonitis eher verneint werden. Korrelierend mit der Meinung anderer Autoren kommen wir angesichts der nicht signifikanten Unterschiede der Insuffizienzraten in beiden Gruppen zu der Ansicht, daß die Anastomosenheilung mehr durch Operationstechnik, Gewebespannung, Durchblutung usw. als durch die Gabe eines Antibiotikums beeinflusst wird.

Zu leichten Wundinfektionen kam es insgesamt 7 mal, wobei 4 Infektionen auf die Gruppe A und drei Infektionen auf die Gruppe B entfielen. Das entspricht in Gruppe A 14 % und in Gruppe B 12 % der jeweiligen Unter-

suchungsgruppen. In Gruppe A handelte es sich hier einmal um eine erwartungsgemäß langwierigere Sekundärheilung der Sakralhöhle bei offener abdomino-perinealer Rektumamputationstechnik, weiter um eine geringgradige Bauchdeckeninfektion, die nach Lösen eines Fadens und Entleerung des Sekretes spontan abheilte. Die zwei restlichen Infektionen der Gruppe A zeigten lediglich geringgradige Drainkanalinfekte, die ohne weitere Therapie nach etwa 10 Tagen abheilten. Auch in der Gruppe B war einmal eine langdauernde Sekundärheilung bei offener abdomino-perinealer Rektumamputationstechnik beobachtet worden. Desweiteren auch hier zwei kleinere Drainkanalinfektionen, welche spontan ohne weitere Therapie zur Abheilung kamen.

Einmal die schweren Verläufe, immer bedingt durch klinisch relevante Nahtinsuffizienzen ausgeklammert, ist es erfreulich zu sehen, daß lediglich ein einziges Mal eine geringgradige Bauchdeckeninfektion auftrat, die es erforderlich machte, die Wunde zu öffnen, um dem Sekret Abfluß zu verschaffen. Beide langwierigen Heilungsverläufe bei offener abdomino-perinealer Rektumamputation waren voraussehbar, die insgesamt 4 geringgradigen Drainkanalinfektionen resultierten sicherlich immer von kleineren Anastomosenlecks oder intraoperativ getretenem Dickdarminhalt und wurden vom Körper ohne jegliche weitere Therapie beherrscht.

Auffällig ist, daß die Wundinfektionsrate bei der Untersuchungsgruppe der Kurzzeitbehandelten nicht signifikant höher ist als bei der Untersuchungsgruppe der langzeitbehandelten Patienten. Nichts desto trotz ist die Zahl der Wundinfektionen in Zusammenhang mit der Wahl des Antibiotikums zu sehen. Nach PETERMANN (44) zeigt die bakteriologische Auswertung der Bauchdeckenabstriche von

zwei Untersuchungsgruppen, die einmal mit Cephazolin und einmal mit Metronidazol behandelt wurden, daß in der Metronidazolgruppe deutlich höhere Keimnachweisraten vor allem von Aerobiern geführt werden konnten. Die Prophylaxe mit einem ausschließlich antianaerob wirkenden Präparat scheint also nicht ausreichend.

Bei weiterer Diskussion unserer Ergebnisse darf nicht in Vergessenheit geraten, daß wir im Gegensatz zu anderen Studien besonderen Wert darauf gelegt haben, ein umfassendes, d. h. sowohl elektiv wie auch notfallmäßig zu operierendes Krankengut, wie es täglich in einem Haus unserer Größe anfällt, in unsere Studie aufzunehmen. So mußte insgesamt dreimal notfallmäßig laparotomiert werden. Hier handelte es sich im einzelnen um eine iatrogene Sigmaperforation sowie zwei notfallmäßige Laparotomien wegen Dickdarmileus. Insgesamt dreimal war nur eine inkomplette praeoperative Vorbereitung wegen stenosierend wachsender Tumoren möglich. Ein weiteres Mal erforderte ein abszedierender Tumor im Bereich der rechten Kolonflexur die sofortige Laparotomie ohne jegliche Vorbereitung.

Die Zahl der extraabdominellen postoperativen Komplikationen in beiden Untersuchungsgruppen war fast identisch und ohne Signifikanz. In Untersuchungsgruppe A traten vier Harnwegsinfekte im Gegensatz zu drei Harnwegsinfekten in der Gruppe B auf. Das Auftreten einer Pneumonie wurde in beiden Untersuchungsgruppen je einmal beobachtet.

Da die Infektion der ableitenden Harnwege nach wie vor zu den häufigsten Infektionen eines chirurgisch zu behandelnden Krankengutes gehört (14,18,30), ist unser Ergebnis ebenfalls als günstig zu betrachten, zumal alle

Patienten bis auf die 6, bei denen eine Anus praeter Rückverlagerung vorgenommen wurde, mit einem transurethralen bzw. suprapubischen Blasenkatheter versorgt waren. Bezüglich der aufgetretenen sehr geringen Pneumonierate muß hervorgehoben werden, daß die durch die bereits praeoperativ gelegten Periduralkatheter und die dadurch bedingte Schmerzfreiheit in der postoperativen Phase ein wesentlich effektiveres Pulmonal- und Bewegungstraining durchgeführt werden konnte.

Wie aus Abb. 5 ersichtlich, haben wir mit unserer zweimaligen praeoperativen Antibiotikagabe sehr hohe Serumspiegel während der Operation erreicht. Man erkennt, daß nach drei Stunden, wenn etwa 90 % der operativen Eingriffe bereits beendet sind, noch Serumspiegel von 65 μ /ml vorliegen. Dieser von uns gemessene Wert entspricht den Angaben aus der Literatur (54). Vier Stunden nach Infusionsende sinkt der Serumspiegel von Mezlocillin unter 30 μ /ml, so daß zu diskutieren wäre, ob eine neue Dosisapplikation bei Eingriffen, die länger als vier Stunden dauern, erfolgen sollte. Nach BURKE (9) setzt ja eine effektive Infektionsprophylaxe mit antimikrobiell wirkenden Substanzen voraus, daß bereits vor der voraussichtlichen operationsbedingten Keiminfection das Antibiotikum verabreicht wird, um ausreichend hohe antimikrobielle Wirkspiegel während der vulnerablen Periode, das heißt zur Operationszeit in den infektionsgefährdeten Gebieten zu erreichen. Die Gewebskonzentrationen werden dann als ausreichend hoch betrachtet, wenn die in vitro erzielbaren minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der potentiellen Infektionserreger in der vulnerablen Periode deutlich unter den Gewebsspiegeln liegen. Wir haben dies für alle genannten Erreger bis zur vierten postoperativen Stunde erreicht. Zu erwähnen wäre jedoch, daß es nach Literaturangaben in

wechselnden Prozentsätzen der Stämme bei Mezlocillin-konzentrationen $\geq 64 \mu\text{ml}$ Resistenzen entstehen: Bei *Providencia* ungefähr 60 %, *Klebsiella pneumoniae* 40 %, *Serratia marcescens* 40 %, *Enterobacter aerogenes* 20 - 40 %, *E. coli* 10 - 20 - 30 %, *Pseudomonas aeruginosa* 10 - 20 - 40 %.

Die Antibiotikaphylaxe in der Kolorektalchirurgie ist kostenintensiv, wobei die Tageskosten der einzelnen Präparate sehr unterschiedlich sind. Durch die Gabe von Antibiotika wird jedoch die Rate der septischen, postoperativ auftretenden Komplikationen erheblich gesenkt und somit die stationäre Aufenthaltsdauer des Patienten verkürzt. Nach eigener Untersuchung der durchschnittlichen postoperativen Aufenthaltsdauer vor Beginn unserer Studie konnte diese um durchschnittlich 9 Tage gesenkt werden. Auffällig bei unseren Ergebnissen war, daß bei gleicher Infektionsinzidenz in beiden Gruppen die durchschnittliche Liegedauer der kurzzeitbehandelten Gruppe A mit 28,5 Tagen etwa drei Tage höher lag als in der Untersuchungsgruppe B (Langzeitbehandelte) mit 25,5 Tagen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bezüglich des postoperativen klinischen Verlaufes kein ausschlaggebender Unterschied zwischen der Gruppe A und B nachzuweisen war. Auch bezüglich der extraabdominellen postoperativen septischen Komplikationen besteht kein auswertbarer Unterschied. Nach kritischer Auswertung unserer eigenen Ergebnisse sind wir in Übereinstimmung mit den Literaturergebnissen der letzten Jahre zu folgender Schlußfolgerung gekommen:

1. Schwere septische Komplikationen, die zum Beispiel durch Nahtinsuffizienz hervorgerufen werden, sind abhängig vom Schwierigkeitsgrad des operativen Eingriffes und

können vor allem durch eine sorgfältige Operationstechnik günstig beeinflußt werden.

2. Die intraoperative Kontaminationsintensität kann durch eine gründliche mechanische Darm vorbereitung, z.B. mittels orthograder Lavage und durch eine aseptische Operationstechnik verringert werden.

3. Damit aus der häufig unvermeidbaren Kontamination keine bedrohliche Infektion entsteht, ist ein hoher intraoperativer Gewebsspiegel eines bakteriziden Antibiotikums erforderlich, welches das zu erwartende Keimspektrum erfaßt. Dieses kann unserer Meinung nach erreicht werden durch zweimalige praeoperative Gabe von 5 g Mezlocillin. Sollte der Eingriff länger als 4 Stunden dauern, wäre eine erneute Applikation zu diskutieren. Diese flankierende Kurzzeitprophylaxe in der Kolonchirurgie ist wirtschaftlich vertretbar und allgemein akzeptiert. Ein Selektionsdruck ist nicht zu befürchten.

Abschließend soll ein Zitat von WANGENSTEEN vor zu hohen Erwartungen beim Gebrauch der Antibiotika warnen: "Antibiotika können einer drittklassigen Chirurgie zu einer zweitklassigen Chirurgie verhelfen, aber nie einer zweitklassigen zu einer erstklassigen Chirurgie, denn das beste Bakteriostatikum in der Chirurgie ist das gut geführte Skalpell."

E. Zusammenfassung

Die kolorektale Chirurgie geht auch heute noch mit einer hohen Rate septisch bedingter Wundheilungsstörungen einher. Erfolgt keine begleitende Antibiotikaprophylaxe, so liegt trotz orthograder praeoperativer Darmspülung und diätetischen Maßnahmen die Infektionsrate bei weit über 20 %. Erst der gezielte prophylaktische Einsatz von Antibiotika senkte die Wundheilungsrate auf Werte zwischen 10 % und 20 %, je nachdem ob es sich im Untersuchungsgut um ausschließlich elektive oder auch notfallmäßige Eingriffe handelte.

Anhand einer prospektiven randomisierten Studie wurde untersucht, ob bei perioperativer systemischer Antibiotikaprophylaxe in der kolorektalen Chirurgie eine Ultrakurzzeitbehandlung einer Langzeitbehandlung unterlegen bzw. ebenbürtig ist.

Wegen der hohen Wirksamkeit gegen die zu erwartende anaerob/aerobe Mischflora im Dickdarmbereich wurde Mezlocillin als Antibiotikum verwandt. In der Chirurgischen Universitätsklinik Marienhospital Herne 1 (Direktor: Prof. Dr. med. W. Brinkmann) - Ruhr-Universität Bochum wurden in der Zeit vom 1. 1. 1982 bis 31. 12. 1982 insgesamt 51 Patienten untersucht. Eine Gruppe erhielt lediglich zwei Stunden und eine halbe Stunde vor dem Eingriff jeweils 5 g Mezlocillin. Während die andere Untersuchungsgruppe zusätzlich 3 x 5 g/die bis zum 5. postoperativen Tag einschließlich erhielt. Durch die zweimalige praeoperative Gabe des Antibiotikums wurden sehr hohe Serumspiegel erreicht. Die Rate der septischen Komplikationen ist in beiden Untersuchungsgruppen gleich, ebenso die extraabdominellen Begleitinfekte.

Eine ultrakurzzeitige operationsbegleitende Prophylaxe mit einem geeigneten Antibiotikum zur Vermeidung von septischen Komplikationen ist heute unverzichtbar, jedoch auch ausreichend. Länger andauernde Prophylaxe verbessert die Prognose nicht. Zusätzlich zur praeoperativen Gabe sollte eine dritte Dosis appliziert werden, wenn die Operation länger als vier Stunden dauert.

F. Tabellarischer Anhang

Diagnosen	Gruppe A (n)	Gesamt	Gruppe B (n)	Gesamt
Karzinom		20		19
Colon	11		9	
Sigma	5		7	
Rektum	4		3	
Übrige		6		6
Divertikulitistumor	1		2	
Villöses Adenom d. Colon transversum	1		-	
Perforation	1		1	
Anus-praeter-Rück- verlagerung	3		3	
		26		25

Tab. 8: Übersicht der einzelnen Diagnosen

Begleiterkrankungen, Risikofaktoren	Gruppe A (n)	Gruppe B (n)
Diabetes mellitus	9	3
Kardiale (relative Herzinsuffizienz, Infarkt, Angina pectoris)	5	7
Pulmonal (Lobektomie, Pneumokoniose, Thorakotomie, Lungenemphysem, chronische Bronchitis)	4	5
Renal (terminale Niereninsuffizienz)	1	-
Übergewicht (10-20 % über Idealgewicht)	10	9
Adipositas (10 % über Idealgewicht)	3	3
Hypertonus	10	12
Gesamt	26	25

Tab. 9: Begleiterkrankungen und Risikofaktoren zum Operations-
zeitpunkt

Alter in Jahren			
Gruppe A	66,7	Gruppe B	64,7
(n = 26)		(n = 25)	
min.:	49	min.:	53
max.:	84	max.:	79

Geschlechtsverteilung			

12 ♂		14 ♂	
14 ♀		11 ♀	

Tab. 10: Alters- und Geschlechtsverteilung

Zeiten (im Mittel)	min.	max.	Gruppe A (n = 26)	Gruppe B (n = 25)
Praeoperative Liegezeit (Tage)	0	42	7	8
Operationszeit (Minuten)	35	330	165	155
Postoperative Liegezeit (Tage) (ohne verstorbene Patienten)	10	68	28,05	25,5

Tab. 11: Prae- und postoperative Krankenhausverweildauer, Operationszeiten

Operateure	Gruppe A (n = 26)	Gruppe B (n = 25)
Chef- und Oberärzte	21	20
Assistenten		
2. - 4. Ausbildungsjahr	5	5

Tab. 12: Anzahl der verschiedenen Operateure

Art der operativen Eingriffe	Gruppe A (n = 26)	Gruppe B (n = 25)
Hemicolektomie rechts	10	6
Hemicolektomie links	2	3
Sigmakontinuitätsresektion	5	5
LAR = Low Anterior Resection	2	5
Rektumamputation	2	2
Operation nach Hartmann	1	0
Perforationsübernähung	1	1
Anus-praeter-Rückverlagerung	3	3
Gesamt	26	25

Tab. 13: Art der operativen Eingriffe

Art der Darmreinigung	Gruppe A (n = 26)	Gruppe B (n = 25)
Lavage	23	20
Konventionelle Darmreinigung	3	5

Tab. 14: Art der Darmreinigung

Gruppe A (n = 3)	Gruppe B (n = 5)
1. Iatrogene Sigmaperforation	1. Malignes Hämangio- endothelium
2. Dickdarmileus	2. Abszedierender Tumor d. rechten Kolonflexur
3. Sigmakarzinom (stenosiert)	3. Stenosierendes Adeno- karzinom des Sigma
	4. Stenosierendes Adeno- karzinom des rechten Colon descendens
	5. Dickdarmileus

Tab. 15: Ursachen für die Nichtdurchführbarkeit der Lavage

Enthaarung	Gruppe A (n = 26)	Gruppe B (n = 25)
Enthaarungscreme	22	20
Rasur	4	5

Tab. 16: Art der Enthaarung

Postoperativer Verlauf	Gruppe A		Gruppe B	
	n	%	n	%
Primäre Wundheilung	20	77	21	84
Schwere Wundinfektion				
Peritonitis durch Nahtinsuffizienz	2 (2)	7	2 (1)	7
Leichte Wundinfektion				
Sakralhöhle	1		1	
Bauchdecke	1	14	0	12
Drainkanal	2		2	
Gesamt	26		25	

Tab. 17: Postoperativer Verlauf (Die in Klammern angegebenen Zahlen geben die Anzahl der Verstorbenen wieder)

Postoperative extraabdominelle Komplikationen	Gruppe A n	Gruppe B n
Harnwegsinfektion	4	3
Pneumonie	1	1

Tab. 18: Postoperative extraabdominelle Komplikationen

Temperaturen	vor OP	OP	postoperativ in Tagen			
			1	2	3	4
Gruppe A	37,07	38,03	37,88	37,78	37,62	37,45
Gruppe B	36,80	38,03	37,94	38,94	38,20	37,94

Tab. 19: Temperaturverlauf

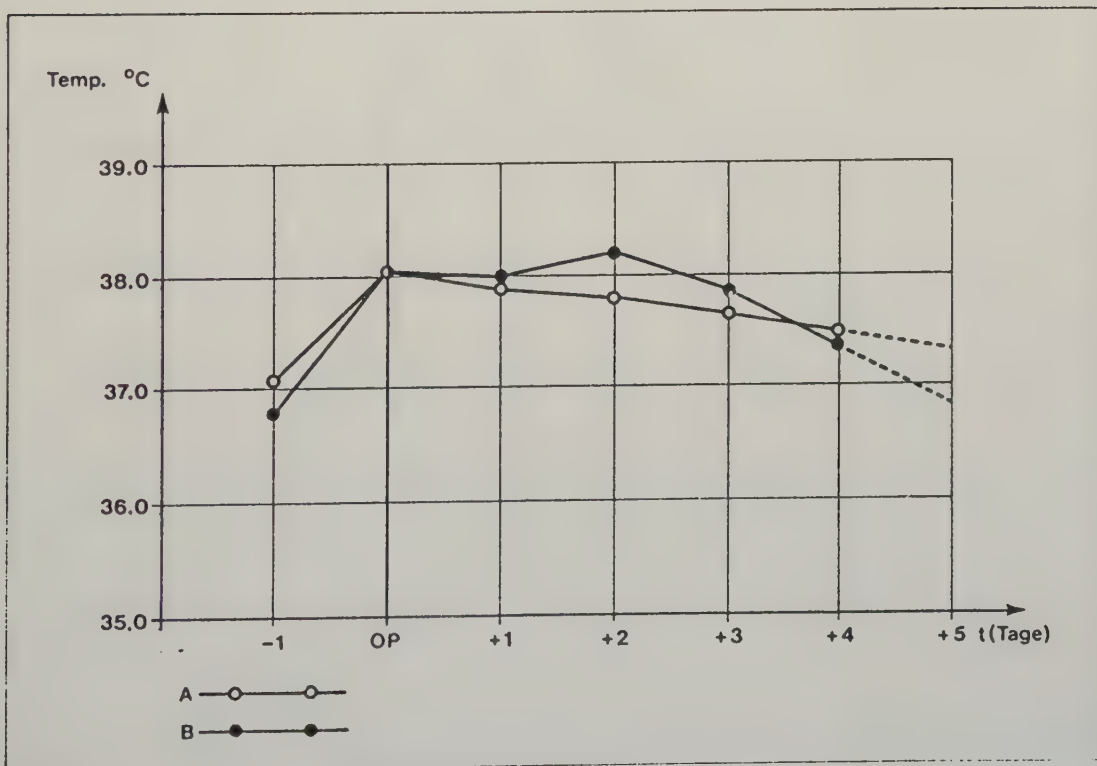


Abb. 3: Graphische Darstellung des Temperaturverlaufes

Leukozyten- verhalten	vor OP	OP	postoperativer Tag			
			1.	2.	3.	4.
Gruppe A	8100	11700	11800	12300	10700	9600
Gruppe B	7300	10500	11800	11900	10300	9300

Tab. 20: Leukozytenverhalten

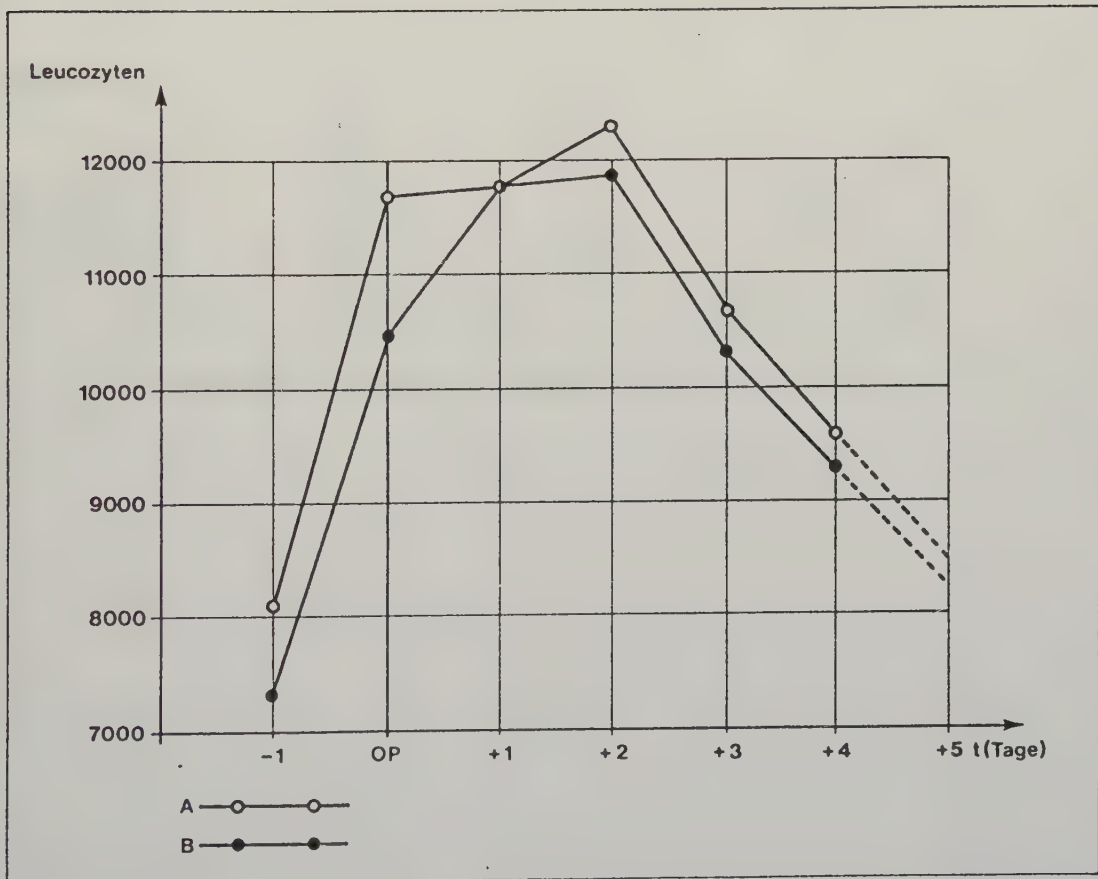


Abb. 4: Graphische Darstellung des Leukozytenverhaltens

Operationsbegleitende Maßnahmen			
<u>Blasenkatheter</u>	:	5,24 Tage	n = 41
	min.:	2 Tage	
	max.:	28 Tage	
<u>Venöser Zugang</u>	:	6,00 Tage	n = 51
	min.:	2 Tage	
	max.:	29 Tage	
<u>Beatmung</u>	:	3,3 Tage	n = 10
	min.:	1 Tag	
	max.:	9 Tage	
<u>Peridural-anästhesie</u>	:	6,36 Tage	n = 51
	min.:	2 Tage	
	max.:	12 Tage	

Tab. 21: Operationsbegleitende Maßnahmen

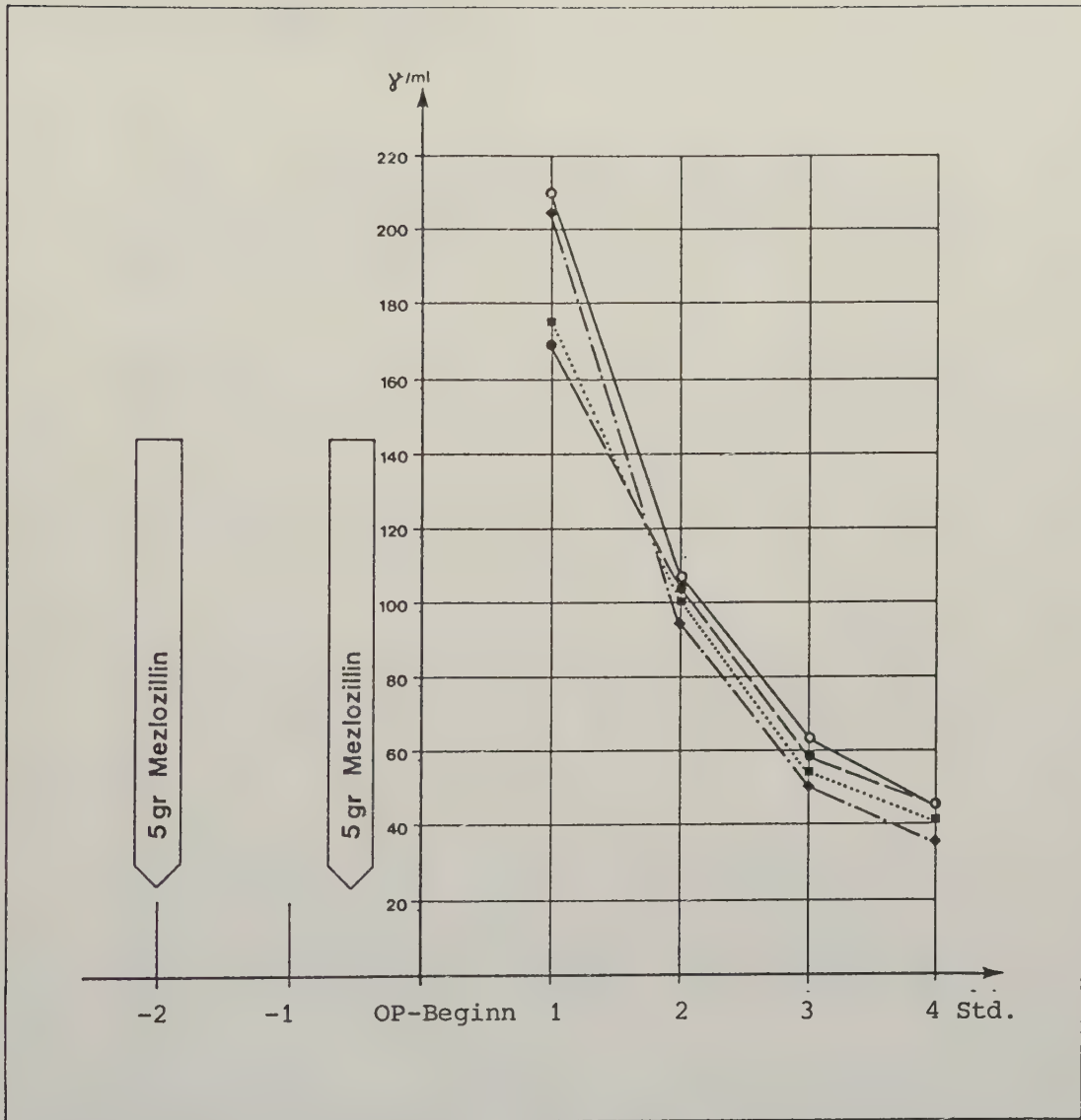


Abb. 5: Serumkonzentrationen

G. Literaturverzeichnis

1. ADAM, D.:
Selektion der geeigneten Antibiotika für die elektive Chirurgie. In: Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie Bd. 19, HERFARTH, Ch., HORN, J., DASCHNER, F. (Hrsg.), Bern, Huber, 1981, S. 25 - 26
2. ANDERS, H., HÄRING, R., HAHN, H., NORDHAUSEN, B., RÄTZEL, G.:
Die Antibiotikaprophylaxe in der Colonchirurgie. chir. praxis 29: 197 - 209 (1981)
3. ALLGÖWER, M., HELL, K.:
Die Colonresektion.
Springer, Berlin usw. 1976
4. ALTEMEIER, W. A., BURKE, J.F. et al. (Hrsg.):
Unterkommission, American College of Surgeons Committee on Control of Surgical Infections of the Committee on Pre- and Postoperative Care. Dtsch. Bearbeitung von R. F. LICK. Schattauer, Stuttgart, New York 1979
5. BELOHRADSKY, B.H., SIMON, S., SPIER, J. et al.:
The immunological state of the neonatal following surgery & consequences for immunotherapy of neonatal septicaemia. In: Causes of postoperative death in children. RICKHAM, P.P., HECKER, W. PREVOT, J. (Hrsg.). Progr. Ped. Surg. 13: 39 (1979)
6. BOLK, B.F.:
Antimicrobial prophylaxis to prevent mixed bacterial infection.
J. Antimikrob. Chemotherapy 8: Suppl. D., 115 - 129 (1981)
7. BRASS, C.:
The effect of Metronidazole on the Incidence of Postoperative Wound Infection in Elective Colon Surgery.
Am. J. Surg. 135: 91 - 96 (1979)
8. BURDON, D.W., KEIGHLEY, M.R.B., ALEXANDER-WILLIAMS, J.:
Prophylactic trials in colon surgery with special regard to bowel preparation. In: Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie Bd. 19, HERFARTH, Ch., HORN, J., DASCHNER, F. (Hrsg.), Huber, Bern 1981, S. 98

9. BURKE, J.F.:
The effective periode of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions.
Surg. 50: 161 (1961)
10. CLIVE, E.J., HOFFMANN, M.B., PETER, U., JAMES, M.:
Der Nutzen einer perioperativen Cefoxitin-Gabe zur Verhinderung von Infektonen nach Colon- und Rektumoperationen.
Ann. Surg. 193: 442 - 444 (1981)
11. COHN, J., ATIK, M.:
The influence of antibiotics on the spread of tumors of the colon.
Ann. Surg. 151: 917 (1960)
12. CRUSE, P. J. E., FOORD, R.:
A five year prospective study of 23.649 surgical wounds.
Arch. Surg. 107: 206 - 210 (1970)
13. CRUSE, P. J. E.:
The epidemiology of wound infection.
in general surgery.
Surg. Clin. North Amer. 60: 27 (1980)
14. DASCHNER, F.:
Krankenhausinfektion in einem Universitätsklinikum.
Dtsch. med. Wschr. 106: 101 (1981)
15. DASCHNER, F.:
Antibiotische "Abdeckung" oder wie sinnvoll ist Antibiotika-Prophylaxe?
MMW 124: 227 - 229 (1982)
16. DÜRIG, M., NEFF, U., RITTMANN, W.W., LEUTENEGGER, A.:
Antibiotika- Prophylaxe in der elektiven Colonchirurgie. Ergebnisse einer randomisierten und kontrollierten Doppelblindstudie mit Cefazolin. In: Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie Bd. 19, HERFARTH, Ch., HORN, J., DASCHNER, F. (Hrsg.), Huber, Bern 1981, S. 108 - 112
17. ECKERT, P., SAUERWEIN, W.:
Indikation und Ergebnisse der perioperativen Therapie mit Antibiotika bei Risikopatienten in der Allgemeinchirurgie. In: Perioperative Antibiotikatherapie. ECKERT, P., ZWANK, L. (Hrsg.) Zuckschwerdt, München, 1982, S. 78 - 83

18. EICKHOFF, T.C.:
Clinical aspects of hospital infection. In: Proven
and unproven methods in hospital infection control.
Fischer, Stuttgart, 1978
19. EVANS, C., POLLOCK, A.V.:
The reduction of surgical wound-infections by
prophylactic parenteral cephaloidine.
Brit. J. Surg. 60: 434 (1973)
20. FEATHERS, R.S.:
Prophylactic Systemic Antibiotics in colo-
rectal Surgery.
Lancet II* 4 - 8 (1977)
21. FLOYD, C.E., CORLEY, R.G., COHN, J.:
Local recurrences of carcinoma of the colon
and rectum.
Amer. J. Surg. 109: 153 (1965)
22. GALLAND, R.B., SAUNDERS, J.H., DARVELL, J.H.:
Choice of Antibiotic in Prevention of Woundsepsis.
Lancet II: 304 (1977)
23. GIERHAKE, F. W.:
Antibiotika, Therapie oder Prophylaxe? In:
Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie
Bd. 19, HERFARTH, Ch., HORN, J., DASCHNER, F.
(Hrsg.), Huber, Bern, 1981 aus: GIERHAKE, F.W.,
Postoperative Wundheilungsstörungen. Springer
Berlin, 1970
24. GOLDRING, B., SCOTT, A., Mc NAUGHT, W.,
GILLESPIE, C.:
Prophylactic oral antimicrobial agents in elective
colonic surgery.
Arch. Surg. 97: 412 (1968)
25. HERFARTH, Ch., HORN, J., DASCHNER, F.:
Akutelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie
Bd. 19, Huber, Bern, 1981, S. 120 - 122
26. HERTER, F.P., SLANETZ, C.A.:
Influence of Antibiotic Preparation of the
Bowel on Complications after Colon Resection.
Am. J. Surg. 113: 165 - 172 (1967)
27. HIGGINS, A.F., LEWIS, A., NOONE, P., HOLE, M.L.:
Single and multiple dose of cotrimazole and
metronidazole in colorectal surgery.
Br. J. Surg. 67: 90 (1980)

28. HIRSCHMANN, J.V., INUI, T.S.:
Antimicrobial prophylaxis: A critique of Recent Trials.
Rev. Infectious Dis. 2: (1980)
29. HOFFMANN, C.E.J., Mc DONALD, P.J., WATTS, C.K.:
Der Nutzen einer perioperativen Cefoxitingabe zur Verhinderung von Infektionen nach Colon- und Rektumoperationen.
Ann. Surg. 193: 353 - 356 (1981)
30. JOHN, J.F.:
Nosocomial infection rates at a general army hospital.
Am. J. Surg. 134: 374 - 381 (1977)
31. JOHN, St., CASSAU, D., HÄRING, R.,
KURIAS, E., STALLKAMP, B.:
Praeoperative Darmkeimverminderung in der Dickdarmchirurgie.
Zbl. Chir. 98: 1265 (1973)
32. KEIGHLEY, M.R.B., ARABI, Y., ALEXANDER-WILLIAMS, J.,
VOUNGS, D., BURDON, D.W.:
Comparison between systemic and oral antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery.
Lancet I: 894 (1979)
33. KEIGHLEY, M.R.B., BURDON, D.W., COOKE, W.T.,
ALEXANDER-WILLIAMS, J.:
Influence of the prophylaxis against bacteroides on incidence of sepsis after large bowel surgery.
Proc. Roy. Soc. Med. 68: 667 (1975)
34. KEIGHLEY, M.R.B., CRAPP, A.R., BURDON, D.W.,
COOKE, W.T.:
Prophylaxis against anaerobic septic in bowel surgery.
Br. J. Surg. 63: 538 (1976)
35. KUSCHE, J., STAHLKNECHT, C.-D.:
Antibiotikaprophylaxe bei kolorektalen Operationen: Gibt es ein Mittel der Wahl.
Chirurg 52: 577 - 585 (1981)
36. LEGLER, F., PREISLER, U.:
Rationelle Antibiotikatherapie. Empfehlungen für den klinischen Alltag.
Therapiewoche 32: 3369 (1982)

37. MILES, A.A., MILES, E.M., BURKE, J.:
The value and duration of defense reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria.
Brit. J. Exp. Pathol. 38: 79 (1957)
38. MÜLLER, W., REGGAZONI, P.:
Verbessert ein lokaler postoperativer Infekt die Prognose beim Kolonkarzinom?
Helv. chir. acta 42: 205 (1975)
39. NASH, A.G., HUGH, T.B.:
Topical Ampicillin and woundinfection in colon surgery.
Br. Med. J. 1: 471 (1967)
40. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL DIVISION OF MEDICAL SCIENCES, Ad hoc Committee on the Committee on Trauma: Postoperative wound infections: The influence of ultraviolet-irradiation of the operating room and various other factors.
Ann. Surg. 160 (Suppl. 2), 1, (1964)
41. NICHOLS, R.L., CONDON, R.E.:
Preoperative Preparation at the colon.
Surg. Gyn. Obstet. 138: 323 - 334 (1971)
42. NORD, C.E., KAGER, L.:
Tinidazole - Microbiology, Pharmacology and Efficacy in Anaerobic Infections.
Infection 11: 54 - 59 (1983)
43. ØSTERGAARD, A.H., KÖRNER, B., ANDERSEN, B.:
Topical Ampicillin against woundinfection after colorectal surgery.
Ann. Surg. 176: 129 (1972)
44. PETERMANN, Ch., WESCH, G., SAEGER, H.D., LINDER, M.M.:
Die Bedeutung der Anaerobier für die perioperative Antibiotikaprophylaxe bei elektiver colorectaler Chirurgie. In: Chirurgisches Forum 1983, H. W. SCHREIBER (Hrsg.), Springer, Berlin 1983, S. 63 - 67
45. PETERS, H., LANGER, S.T.:
Septische Komplikationen in der Dickdarmchirurgie. Pathophysiologie und Prophylaxe.
Therapiewoche 27: 8488 - 8494 (1977)
46. PFEIFFER, M., WINKLER, R.:
Perioperative Therapie bei elektiver Kolonchirurgie. In: Perioperative Antibiotikatherapie. ECKERT, P., ZWANK, L. (Hrsg.), Zuckschwerdt, München 1982, S. 73 - 77

47. POLACEK, M.A., SAN FELIPPO, P.:
Oral antibiotic bowel preparation and complications in colon surgery.
Arch. Surg. 97: 412 (1968)
48. POTH, P.J.:
The role of intestinal antiseptics in the pre-operative preparations of the colon.
Surg. 47: 1018 (1967)
49. REDWITZ, von, E.:
Klinische Erfahrungen mit der Anwendung der Chemotherapie in der Chirurgie.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 264: 124 (1949)
50. REERS, B.:
Mehr Zurückhaltung bei der perioperativen Antibiotikaprophylaxe nötig.
Kliniker 12: 447 - 448 (1983)
51. REIFFERSCHIED, M., PETERS, M.:
Praeoperative Maßnahmen in der Rektumchirurgie
Chirurg 49: 257 (1978)
52. ROTTER, M.:
Die Bedeutung der Kurz- und Langzeitprophylaxe für die Resistenzentwicklung. In: Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie Bd. 19, HERFARTH, Ch., HORN, J., DASCHNER, F. (Hrsg.), Huber, Bern, 1981
aus ROTTER, M.: Routinemäßige Chemoprophylaxe bei Intensivpatienten.
Anästhesiol. Reanimat. 4: 175 (1979)
53. SCHNEIDER, H., HARALAMBIE, E., TOWFIGH, H., EIGLER, F.W., LINZENMEIER, G.:
Über die Wirksamkeit der Antibiotikavorbereitung in der Kolonchirurgie.
Chirurg 47: 33 (1976)
54. SIMON, C., STILLE, W.:
Antibiotikatherapie in Klinik und Praxis.
Schattauer, Stuttgart, 1982
55. STOCK, W. et al.:
Die praoperative Darmkeimverminderung durch orthograde Darmspülung.
Chirurg 48: 161 - 165 (1977)
56. STONE, H.H. et al.:
Antibiotikaprophylaxe bei gallenchirurgischen und colonchirurgischen Eingriffen.
Ann. Surg. 184: 443 (1975)

57. WASHINGTON, J.A et al.:
Effect of Preoperative Antibiotic Regimen on
Development of Infection after Intestinal Surgery:
Prospective Randomized Double-Blind Study.
Ann. Surg. 180: 657 - 672 (1974)
58. WEINSTEIN, L.:
The complications of antibiotic therapy.
Bull. N. Y. Acad. Med. 31: 500 (1954)
59. WERNER, H.:
Mikrobiologie und klinische Bedeutung der sporen-
losen Anaerobier.
Medizin in unserer Zeit 1: 17 - 27 (1978)
60. WETTERSFORS, J., HÖJER, H.:
Systemic prophylaxis with Doxycycline on Surgery
of the Colon and Rectum.
Scand. J. infect. Dis. Suppl. 9: 94 - 99 (1976)
61. WILLIS, A. T. et al.:
Metronidazole in prevention and treatment of
bacteroides infections in elective colonic surgery.
Br. med. J. 1: 607 - 610 (1977)
62. WINKA, H., DORTENMANN, J., WITTMANN, D. H.:
Infektionsprophylaxe bei elektiven Dickdarm-
operationen.
Tagung der Mittelrheinischen Chirurgen, Mannheim 1982
63. WITTMANN, D. H.:
Die perioperative Antibiotikaprophylaxe.
Moderne Antibiotika-Therapie: 5 - 6 (1982)
64. WYSOCKI, S.:
Diskussionsbeitrag zur individuellen Indikation der
Antibiotikaprophylaxe. In: Aktuelle Probleme in
Chirurgie und Orthopädie 19, HERFARTH, Ch.,
HORN, J., DASCHNER, F. (1981) Huber Bern
S. 93 - 95

Danksagung

Meinem Chef, Herrn Professor Dr. med. W. Brinkmann, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Marienhospital Herne 1 - Ruhr-Universität Bochum, danke ich für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Hilfsbereitschaft.

Herrn Professor Dr. med. W. Opferkuch, Direktor des Instituts für Mikrobiologie der Ruhr-Universität Bochum danke ich für die Unterstützung bei der Bestimmung der Serumkonzentrationen und die Austestung des entnommenen Abstrichmaterials.

Insbesondere danke ich meinem Freund Herrn Oberarzt Dr. med. Michael Mayer für seine stete Hilfsbereitschaft und seine tatkräftige Unterstützung.

Lebenslauf

Am 17. Januar 1951 wurde ich in Bochum als erstes von zwei Kindern des Kaufmanns Gerd Murray und seiner Ehefrau Margrit, geb. Caprasse, geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Gemeinschaftsgrundschule in Bochum-Altenbochum. Meine weitere schulische Ausbildung setzte ich ab 1961 am Städtischen Neusprachlichen und Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Gymnasium "Graf-Engelbert-Schule" in Bochum fort und legte die Reifeprüfung im Juni 1970 ab. Unterbrochen wurde die Gymnasialzeit durch einen einjährigen Aufenthalt in den Vereinigten Staaten. Dort habe ich die letzte Klasse der amerikanischen High-School besucht und die amerikanische Hochschulreife erlangt.

Im Oktober 1970 begann ich das Studium der Humanmedizin. Die vorklinischen Semester absolvierte ich in Gent/Belgien, Saarbrücken und Bochum. Die Ärztliche Vorprüfung legte ich 1974 an der Ruhr-Universität in Bochum ab. Die klinische Studienzeit absolvierte ich von 1974 bis 1977 am Universitätsklinikum der Gesamthochschule Essen, die ich mit dem Bestehen des Staatsexamens im Juli 1977 beendete.

Meine Medizinalassistentenzeit habe in der Medizinischen Universitätsklinik des Bergmannsheils Bochum und in der Chirurgischen Universitätsklinik Marienhospital Herne 1 von 1978 bis 1979 absolviert.

Seit 1979 bin ich als Assistent bei Herrn Prof. Dr. med. W. Brinkmann, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Marienhospital Herne 1, Ruhr-Universität Bochum beschäftigt.

